

# Factores pronósticos en el donante cadáver sobre la función temprana del injerto renal

J. M. Rabanal\*, J. Cotorruelo\*\*\*, A. Quesada\*, E. Canga\*\*\*, M. Fleitas\*\*, A. L. M. de Francisco\*\*\*, S. Sanz de Castro\*\*\* y M. Arias\*\*\*

\* Departamento de Anestesia y Medicina Intensiva. \*\* Servicio de Cirugía General. \*\*\* Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla. Santander.

## RESUMEN

Debido a la demanda de órganos para trasplante renal, los criterios de exclusión de donantes cadáver se han ido reduciendo, lo que puede influir negativamente sobre la función inicial del injerto.

Entre marzo de 1986 y enero de 1990 se estudiaron 50 donantes consecutivos, en los que se analizó la influencia del sexo, etiología de muerte cerebral (MC), terapia barbitúrica, necesidad de inotrópicos, presentación de diabetes insípida (DI), tiempo de estancia en la Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI) en MC, sobre la aparición de necrosis tubular aguda (NTA) y sobre la función renal al sexto mes postrasplante en 82 pacientes que habían recibido un injerto renal procedente de dichos cadáveres.

La incidencia de NTA fue del 39% y su presencia fue significativamente mayor en los riñones extraídos de donantes que no presentaban DI (24,4 vs 53,7;  $p < 0,05$ ), en aquellos en los que el período en MC fue superior a 33 horas (34,7% vs 66,1%;  $p < 0,04$ ), en los sometidos a coma barbitúrico (33,6% vs 55%;  $p < 0,05$ ) y en los que la estancia en la UVI fue superior a seis (40% vs 60%;  $p < 0,05$ ). Los pacientes que recibieron un riñón procedente de donante de edad superior a cincuenta años presentaron una creatinina significativamente superior a los seis meses postrasplante ( $1,89 \pm 0,65$  vs  $1,39 \pm 0,41$ ;  $p < 0,01$ ).

La terapéutica barbitúrica, junto con el retraso en la obtención de órganos en cadáveres con el diagnóstico de MC, bien por la espera hasta la desaparición de sus niveles en sangre o por cumplir los criterios actuales de muerte cerebral (repetición del electroencefalograma plano), son factores de riesgo sobre la aparición de NTA postrasplante.

Palabras clave: **Trasplante renal. Donante. Función renal.**

## INFLUENCE OF THE DONOR IN EARLY RENAL FUNCTION. PROGNOSTIC FACTORS

## SUMMARY

Early graft renal function could be modified by changes in the selection criteria for the donors caused by an increase in the demand for organs.

Between March 1986 and January 1990 we studied 50 consecutive donors. We analyzed the influence of age, sex, cause of brain death, barbiturate and inotropic therapy, diabetes insipidus (DI) and days on Intensive Care Unit (ICU), on the incidence of acute tubular necrosis and degree of renal function at one and six months after transplantation in 82 recipients.

*The overall incidence of necrosis was 39.6 %. It was higher in donor without DI (53.7 % vs 24.4 %,  $p < 0,005$ ), brain death >33 hours (66.1 % vs 34.7 %,  $p < 0,04$ ), barbiturate coma (55 % vs 33.6 %,  $p < 0,05$ ) and time in ICU > 3 days (60 % vs 40 %,  $p < 0,05$ ).*

*Serum creatinine was significantly higher in those who received a kidney from a donor over 50 years at 6 months postransplantation ( $1.79 \pm 0.65$  vs  $1.39 \pm 0.41$  mg/dl,  $p < 0.01$ ).*

*The delay in organ procurement in cadaveric donors with brain death over 33 hours and barbiturate therapy are risk factors in the incidence of acute tubular necrosis after renal transplantation. Donor age over 50 years adversely affects renal function during the first six month after kidney transplantation.*

Key words: **Renal transplant. Donor. Renal function.**

## Introducción

El trasplante renal ofrece a los pacientes que se encuentran en fase de insuficiencia renal terminal la posibilidad de volver a una vida normal. El reconocimiento legal del estado MC ha permitido el empleo de órganos para trasplante procedentes de donantes en dicha situación clínica. La MC ocasiona la pérdida de la regulación de la temperatura corporal, desarrollo DI, inestabilidad cardiovascular, necesidad de inotrópicos, etc., que pueden repercutir sobre la función temprana de los órganos trasplantados. Para que, tras el trasplante, el órgano funcione de forma óptima, es necesario el mantenimiento adecuado del donante para preservar una correcta perfusión de los órganos a trasplantar.

El retraso en la función inicial del injerto renal tras el trasplante, debido a la presencia de una NTA más o menos severa, tiene una incidencia elevada<sup>1,2</sup> (entre el 25 y el 60 %) y conlleva un alargamiento de los periodos de estancia en el hospital con la consiguiente repercusión económica, mayor incidencia de infecciones nosocomiales, además de incrementar la susceptibilidad del injerto a la acción nefrotóxica de la ciclosporina. Aunque son muchos los factores que condicionan la incidencia de NTA, tales como: manejo del injerto durante la extracción, tiempo de isquemia fría y caliente, tipo de preservación, etc., los factores relacionados con el donante pueden ser decisivos en la aparición de dicha complicación.

El objetivo de este estudio ha sido analizar aquellas características del donante que han podido ejercer una influencia sobre la función inicial del injerto y su supervivencia a los seis meses.

## Material y métodos

Cincuenta donantes consecutivos, desde marzo de 1986 hasta enero de 1990, fueron sometidos a un estudio retrospectivo, en el que se analizó: edad, sexo, causa de MC, patologías previas a la MC, diuresis en las últimas cuatro horas, temperatura, presión arterial en las últimas seis horas, terapia barbitúrica, necesidad de inotró-

picos, volumen aportado, presencia de DI, administración de vasopresina y presencia de infecciones y su localización.

En los pacientes trasplantados con riñones procedentes de los donantes estudiados se registró: edad, sexo, tiempo en diálisis, causa de la insuficiencia renal, número de transfusiones previas al trasplante, presencia de NTA (definida como ausencia de descenso de las cifras de creatinina postrasplante con renograma isotópico con 99 mtc normal), necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante, régimen inmunosupresor, supervivencia del injerto y del paciente al mes y a los seis meses, creatinina plasmática a los tres y seis meses, tiempo de isquemia fría, nivel de anticuerpos presentes y grado de incompatibilidad HLA.

Se utilizó una base de datos de bioestadística (NCSS). Las distintas variables se consideraron de dos tipos: cualitativas y cuantitativas. Sobre las variables cuantitativas se calculó la media y desviación estándar. Para las variables cualitativas se hizo distribución de frecuencias para cada uno de los distintos apartados de la variable. Se aplicaron como test la comparación de medias para las variables cuantitativas y test de CHI cuadrado para el contraste de proporciones de muestras independientes. Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizó el test de Cox-Mantel. Se consideró valor estadísticamente significativo cuando «p» era menor o igual a 0,05.

## Resultados

De los 100 riñones obtenidos, 96 fueron utilizados para trasplante y cuatro rechazados por presentar arteriosclerosis severa. De los 96 trasplantes, 82 lo fueron en nuestro centro y aptos para el estudio, y los 14 restantes fueron remitidos a otros hospitales.

La edad media de los donantes fue de treinta y tres años, predominando los varones (72 %) sobre las mujeres (28 %). La causa más frecuente de MC fue el TCE (62 %), seguido de la ACVA (24 %) y las complicaciones neuroquirúrgicas (12 %). Las enfermedades o procesos asociados a los donantes fueron: hipertensión arterial en cinco casos, trauma toracoabdominal en ocho casos y al-

coholismo en un caso. La estancia media en la UVI fue de  $90,5 \pm 91$  horas y el período en MC de  $36 \pm 30$  horas.

La DI estuvo presente en 40 donantes (80 %) y en el 52 % de los casos posteriormente al diagnóstico de la MC. Los requerimientos medios de vasopresina fueron de  $11,3 \pm 4$  unidades.

La terapia con barbitúricos estuvo presente en 22 donantes (44 %), en 14 a dosis de coma y en ocho a dosis de sedación.

El soporte inotrópico fue necesario en 36 donantes (70 %), siendo la dopamina el agente más utilizado, bien a dosis dopaminérgicas, beta o alfa.

Los donantes con terapia barbitúrica a dosis de coma necesitaron mayor soporte inotrópico (86 %) que los donantes sin barbitúricos o a dosis de sedación (66 %). La estancia media en UVI fue significativamente mayor en los donantes que fueron sometidos a esta terapia ( $142 \pm 112$  horas frente a  $50 \pm 38$  horas;  $p < 0,001$ ). Se produjeron infecciones en 22 donantes (44 %), presentando cinco de ellos (10 %) hemocultivos positivos y cultivo de esputo positivos en 19 (38 %). La estancia media de los donantes con infecciones fue significativamente mayor que los donantes no infectados ( $149 \pm 107$  h vs  $44 \pm 32$  h,  $p < 0,001$ ).

La incidencia de estas infecciones fue significativamente mayor en los donantes sometidos a coma barbitúrico (78,5 % vs 29,7 %,  $p < 0,01$ ).

La hipotermia ( $< 36^\circ\text{C}$ ) fue frecuente en los donantes (72 %) y en ocho de ellos (16 %) severa ( $< 34^\circ\text{C}$ ).

Sólo cuatro donantes desarrollaron oliguria (diuresis  $< 1$  ml/kg/h superior a cuatro horas) en las últimas doce horas previas a la extracción.

La edad media de los receptores fue de  $39,7 \pm 12,8$  rango: 15-61, siendo el 32 % mujeres y el 68 % varones. Tres pacientes eran diabéticos y 16 (20 %) se trató de trasplantes.

La supervivencia del paciente al primero y sexto mes postrasplante fue del 96,3 y del 91,5 %, respectivamente, y del injerto fue del 87 y del 78 %.

La incidencia de NTA postrasplante fue del 39 % y 32 pacientes (39 %) presentaron rechazo agudo en los seis primeros meses postrasplante, asociándose NTA y rechazo agudo en 12 pacientes.

La incidencia de NTA fue significativamente menor en los riñones de donantes que padecieran DI (24,4 % vs 53,7 %,  $p < 0,005$ ). Cuanto más intensa fue esta DI y mayores los requerimientos de vasopresina, menor fue la incidencia de NTA (15,8 % vs 46 %,  $p < 0,01$ ). Los efectos de la dopamina sobre la NTA dependieron de la dosis; así, a dosis dopaminérgicas, la incidencia fue del 25 %, a dosis beta del 38,7 % y a dosis alfa del 52,9 %.

La terapia barbitúrica en los donantes condicionó un incremento significativo en la incidencia de NTA (30,6 % vs 51,1 %,  $p < 0,05$ ). Los riñones obtenidos de donantes con estancia media superior a seis días tuvieron mayor incidencia de NTA que los riñones de donantes con estancia inferior a seis días (40 % vs al 60 %,

$p < 0,05$ ). El período en MC mayor de treinta y tres horas condicionó significativamente una incidencia mayor de NTA en los riñones procedentes de esos donantes (66,1 % vs 34,7 %,  $p < 0,04$ ). Factores como el tiempo de isquemia fría, la hipotensión del donante o la oliguria previa no incrementaron la incidencia de NTA. En los 17 (34 %) donantes que se practicaron extracciones multiorgánicas, la NTA tuvo menor incidencia (61 % vs 39 %). La edad del donante no influyó sobre la NTA y función temprana del injerto; sin embargo, los pacientes trasplantados de donantes con edad superior a cincuenta años presentaron creatininas a los seis meses significativamente mayores ( $1,89 \pm 0,6$  vs  $1,39 \pm 0,4$ ,  $p < 0,01$ ). La presencia de ciclosporina en el régimen de inmunosupresión se asoció significativamente a una mayor incidencia de NTA (10 % vs 43 %,  $p < 0,04$ ).

Hubo una diferencia significativa en la supervivencia a los seis meses de los pacientes trasplantados (segundo y tercer trasplante) con respecto a los primeros trasplante (50 % vs 84 %,  $p < 0,01$ ). Asimismo existió una diferencia significativa de esa supervivencia en los riñones procedentes de donantes sometidos a coma barbitúrico (73 % vs 95 %,  $p < 0,05$ ).

## Discusión

En nuestro estudio, el 44 % de los donantes estuvieron sometidos a coma barbitúrico. Los efectos del tiopental sobre la presión intracraneal y el metabolismo cerebral, han determinado su uso común en el enfermo neurológico grave, aunque esta terapéutica está actualmente en revisión, por su dudosa eficacia y sus efectos cardiovasculares deletéreos (inotrópico negativo y venodilatador) que conlleva un mayor soporte inotrópico como también hemos observado en nuestro estudio. La necesidad de ausencia de niveles plasmáticos de tiopental para confirmar el diagnóstico de MC determinó que estos donantes tuvieran una estancia media en la UVI y un período en MC significativamente más prolongado que los que no recibieron dicha terapéutica, que a su vez condicionó una mayor incidencia de infecciones; todos estos factores contribuyeron a la mayor incidencia de NTA en los injertos procedentes de donantes sometidos a coma barbitúrico. Además, la aparición de esta NTA supuso una menor supervivencia del injerto en los pacientes que no desarrollaron intolerancia inmunológica.

El soporte con agentes inotrópicos es un hecho habitual en el manejo del enfermo crítico y, por tanto, en el donante de órganos. El agente más utilizado es la dopamina, la cual tiene unos efectos diferentes según la dosis administrada. A dosis alfa ( $> 10$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ ) predominan los efectos vasoconstrictores que, en casos extremos, pueden interferir la perfusión tisular. En nuestro estudio, los riñones de los donantes que recibieron dopamina

mina a estas dosis tuvieron una incidencia de NTA significativamente superior, tal como ya han descrito otros autores<sup>3,4</sup>.

La afectación del eje hipotálamo-hipofisario en la MC se pone de manifiesto por la aparición de DI con poliurias intensas que provocan inestabilidad hemodinámica en los donantes<sup>5</sup>. En nuestro estudio, observamos que los riñones procedentes de donantes que sufrieron DI y que precisaron bolus intramusculares de vasopresina, tuvieron una incidencia significativamente menor de NTA en contra de lo referido por otros autores<sup>4</sup> que achacan la mayor incidencia de esta NTA a los efectos vasopresores de dicho fármaco sobre el territorio esplácnico, renal y coronario.

La utilización de donantes añosos es cada vez más habitual en todas las unidades de trasplante, debido a la gran demanda de riñones. Aunque existen resultados dispares en la literatura<sup>6-8</sup> sobre los resultados obtenidos con injertos procedentes de estos donantes, en nuestro estudio la función inicial del injerto fue similar en los injertos procedentes de donantes de menos de cincuenta años que en aquellos de edad superior; sin embargo, observamos a los seis meses que los pacientes trasplantados con un injerto procedente de donante mayor de cincuenta años tenían una creatinina significativamente superior a los trasplantados con riñones procedentes de donantes más jóvenes.

La terapéutica barbitúrica, junto con el retraso en la obtención de órganos en cadáveres con el diagnóstico de

MC, bien por la espera hasta la desaparición de sus niveles en sangre o por cumplir los criterios actuales de muerte cerebral (repetición de electroencefalograma plano), son factores de riesgo sobre la aparición de NTA posttrasplante.

### Bibliografía

1. Neumayer HH, Eis M, Link J, Mühlberg J y Wagner K: Factors influencing primary kidney graft function. *Transplant Proc*, XVIII, 3:506-509, 1986.
2. Davidson I, Peters P, Sagalowsky A, Abshier D y Coopender L: The effect of intraoperative fluid management on the incidence of acute tubular necrosis. *Transplant Proc*, XIX, 1:2056-2057, 1987.
3. Whelchel JD, Diethelm AG, Phillips MC, Ryder WR y Schein LG: The effect of high dose dopamine in cadaver donor management on delayed graft function and graft survival following renal transplantation. *Transplantation Proc*, XVIII, 3:523-527, 1986.
4. Schneider A, Taledo-Pereyra LH, Zeichner W, Allaben R y Whitten J: Effect of dopamine and pitresin on kidneys procured and harvested for transplantation. *Transplantation*, XXXVI, 1:110-111, 1982.
5. Yoshiota T, Sagimoto H, Venishi M y cols.: Prolonged hemodynamic maintenance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: a clinical study. *Neurosurg*, XVIII, 5:565-567, 1986.
6. Damady EM: Transplantation and the ageing kidney. *Lancet*, 2:371-372, 1990.
7. Hong JH, Shivani K, Arshad A y cols.: Influence of cadaver donor age on the success of kidney transplants. *Transplantation*, 32:532, 1981.
8. Rosenthal J, Misciantino DP, Méndez R y cols.: Extending the criteria for cadaver kidney donors. *Transplantation Proc*, XXII, 2:338-339, 1990.