

Factores predictivos sobre el retraso inicial de la función del injerto renal: ¿juega algún papel significativo el hiperparatiroidismo secundario?

M. C. Cid, F. Caravaca, J. J. Cubero, M. C. García y J. F. Espárrago
Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

El retraso inicial de la función del injerto es una situación frecuente en el postoperatorio del trasplante renal. La severidad del hiperparatiroidismo secundario en el receptor ha sido implicada como un factor predictivo negativo en la función inicial del injerto y/o desarrollo de necrosis tubular. Con el objetivo de determinar cuáles son los principales factores predictivos en el retraso de la función del injerto, se realizó este estudio, en el que se incluyó la severidad del hiperparatiroidismo secundario del receptor, en un intento por determinar la verdadera importancia de esta variable sobre otras mejor establecidas.

Se estudió la evolución de 69 trasplantes de cadáver no seleccionados en 68 pacientes. El protocolo de inmunosupresión en el receptor fue realizado con triple terapia. Se consideró como retraso de la función del injerto el no descenso de la creatinina sérica con o sin oligoanuria en las 48 horas siguientes al trasplante renal. Las variables predictivas estudiadas mediante regresión logística uni- o multivariable fueron: edad del receptor, sexo del receptor, tiempo en diálisis, incompatibilidad HLA, tiempo de isquemia fría, tiempo de revascularización, niveles de PTH pretrasplante, edad del donante, sexo del donante, causa de muerte del donante.

Por regresión logística univariada, las variables predictivas que de una forma estadísticamente significativa se correlacionaron con el retraso de la función del injerto (RFI) fueron: la edad del donante (odds ratio: 1.056, $p = 0,0019$), la causa de muerte (TCE vs ACV) (odds ratio: 0,311, $p = 0,027$) y el tiempo de estancia en diálisis del receptor (odds ratio: 1.013, $p = 0.039$). En el análisis multivariado, las variables que mejor predecían el desarrollo de RFI fueron: la edad del donante (odds ratio: 1.065, $p = 0,0016$), el tiempo en diálisis del receptor (odds ratio: 1.020, $p = 0,010$) y el tiempo de isquemia fría (odds ratio: 1.126, $p = 0,075$). La severidad del hiperparatiroidismo, determinado por los niveles de PTH intacta inmediatamente antes del trasplante renal y analizados como variable continua, no se correlacionó con el RFI.

Los datos del presente estudio no permiten afirmar que la severidad del hiperparatiroidismo secundario en el donante tenga una influencia significativa a corto plazo en la función del injerto.

Palabras clave: **Hiperparatiroidismo. Necrosis tubular. Trasplante renal.**

Recibido: 3-V-95.
En versión definitiva: 16-VIII-95.
Aceptado: 16-VIII-95.

Correspondencia: Dr. María Cruz Cid.
Servicio de Nefrología.
Hospital Infanta Cristina.
06080 Badajoz.

DELAYED FUNCTION OF CADAVERIC RENAL ALLOGRAFTS: DOES SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM OF THE RECIPIENT PLAY A MAJOR ROLE?

ABSTRACT

Delayed renal allograft function is a common-clinical event. The severity of renal secondary hyperparathyroidism of the recipient has recently been implicated in the impairment of the early renal allograft function and/or the development of tubular necrosis. In order to determine the importance of secondary hyperparathyroidism of the recipient compared with other better established predictors of the delay of renal allograft function, we conducted a retrospective study of 69 unselected cadaveric renal allografts transplanted into 68 patients. Triple immunosuppressive therapy was used in all the 69 transplants. Delayed renal allograft function was defined as failure of the serum creatinine to fall within 48 hours of transplantation, with or without oliguria. Uni- and multivariate logistic regression analyses were used. The predictive variables studied were: the age, gender and time on dialysis of the recipients, HLA mismatches, cold ischemia and revascularization times, serum intact PTH levels of the recipients immediately before transplantation, and, the age, gender and cause of death of the donors.

By univariate regression analysis, the donor age (odds ratio: 1.056, $p = 0.0019$), the cause of the donor death (trauma vs vascular disease of the central nervous system) (odds ratio: 0.311, $p = 0.027$) and the time on dialysis of the recipients (odds ratio: 1.013, $p = 0.039$) were the predictive variables which statistically correlated with the delay of renal graft function. By multivariate regression analysis, the best predictive variables were: the donor age (odds ratio: 1.065, $p = 0.0016$), the time on dialysis of the recipients (odds ratio: 1.020, $p = 0.010$) and cold ischemia time (odds ratio: 1.126, $p = 0.075$). The severity of secondary hyperparathyroidism assessed by serum intact PTH levels did not correlate with the delay of renal allograft function when it was analysed by univariate or multivariate regression.

In conclusion, the severity of the renal secondary hyperparathyroidism of the recipient does not seem to influence the early renal allograft function of an unselected group of patients.

Key words: Hyperparathyroidism. Renal transplant. Tubular necrosis.

INTRODUCCION

El retraso inicial de la función del injerto es una situación frecuente en el postoperatorio del trasplante renal. Su importancia viene determinada porque influye negativamente en la supervivencia a largo plazo del injerto, crea más problemas en el manejo postoperatorio del paciente, prolonga su estancia hospitalaria y dificulta el diagnóstico del rechazo agudo¹. Su frecuencia varía según las series estudiadas y los criterios con los que se define dicho retraso. En cualquier caso se estima que la frecuencia puede estar entre un 20-40 %²⁻⁵. Algunos factores que influyen en el retraso inicial de la función del injerto son bien conocidos como: la edad del donante, inestabilidad hemodinámica y/o parada cardíaca del donan-

te, tiempo de isquemia, etc.^{1,4,6,7}. La severidad del hiperparatiroidismo secundario en el receptor ha sido implicada también como un factor predictivo negativo en la función inicial del injerto y/o desarrollo de necrosis tubular en algunos estudios^{2,5,8}, aunque no se conoce bien cuál o cuáles podrían ser los mecanismos por los que una hiperfunción de la glándula paratiroidea conduce a un daño estructural en los túbulos de un riñón recién trasplantado. Por contra, algunos investigadores han observado que el hiperparatiroidismo secundario podría jugar un papel beneficioso en la función inicial del injerto³, suscitando cierta incertidumbre sobre este tema.

Con el objetivo de determinar cuáles son los principales factores predictivos en el retraso de la función del injerto, realizamos este estudio retrospectivo

en una serie de pacientes trasplantados en nuestra unidad, en el que hemos incluido, con interés en su valor predictivo, el grado de hiperparatiroidismo secundario del receptor, en un intento de determinar la verdadera importancia de esta variable sobre otras mejor establecidas.

PACIENTES Y METODOS

Durante el período comprendido entre octubre del 90 y enero del 94 se realizaron en nuestra unidad 70 trasplantes renales a 69 pacientes. Se excluyó del estudio un caso por trombosis de la arteria renal, siendo estudiados finalmente un total de 69 trasplantes en 68 pacientes con una edad media de $41,9 \pm 12,4$ años y un tiempo medio en diálisis de 48 ± 40 meses.

Todos los pacientes recibieron triple terapia inmunosupresora según la pauta: prednisona 20 mg/24h, azatioprina 1,6 mg/kg/24 h y ciclosporina A 10mg/kg/24h si existía buena función inicial o 6 mg/kg/24 h si había retraso en la función inicial. El manejo y evolución del receptor durante las primeras 48-72 horas fue realizado por la unidad de cuidados intensivos, procurando en todos los casos un buen estado hemodinámico y de hidratación.

Se consideró como retraso de la función inicial del injerto el no descenso de la creatinina sérica con o sin oligoanuria en las 48 horas siguientes al trasplante renal.

En todos los pacientes se extrajo una muestra de sangre pretrasplante para analizar entre otros parámetros bioquímicos la hormona paratiroidea (PTH) molécula intacta (IRMA, Nichols Institute. San José de Capistrano. USA. Valores normales: 10-65 pg/ml).

Los riñones se obtuvieron de 38 donantes cadáver con edades comprendidas entre 16 y 66 años. La causa de muerte fue el traumatismo craneoencefálico en 21 de los casos y el accidente cerebrovascular en el resto. Los dos riñones procedentes de 31 donantes fueron trasplantados a 62 receptores que fueron seguidos en nuestra unidad, lo que permitió estudiar la evolución del injerto agrupado por parejas en este número de trasplantes. La conservación de todos estos riñones se realizó con solución Euro-Collins.

ESTUDIO ESTADISTICO

El análisis estadístico de este estudio se realizó mediante regresión logística uni o multivariable en el que la existencia o no de retraso de la función inicial del injerto (RFI), según el criterio anteriormente expuesto, fue considerada como la variable dependiente, introducida en el análisis como variable dicotómica

(RFI si = 1, RFI no = 0). Las variables predictivas analizadas fueron: edad del receptor, sexo del receptor, tiempo en diálisis, incompatibilidad HLA, tiempo de isquemia fría, tiempo de revascularización, niveles de PTH pretrasplante, edad del donante, sexo del donante, causa de muerte del donante. Menos el sexo del donante y receptor y la causa de muerte, que fueron analizadas como variables dicotómicas, el resto fueron estudiadas como variables continuas. Los valores de PTH fueron estudiados tanto de forma continua como dicotómica, asignándose en este último el valor 1 cuando los niveles de PTH pretrasplante eran superiores a 250 pg/ml y el valor 0 cuando estos niveles eran inferiores a esta cifra. Para la comparación de medias se utilizó el test t de Student para datos no apareados. Los datos se expresan en media y desviación estándar (DE). Una $p < 0,05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

De los 69 trasplantes estudiados, 46 tuvieron una buena función inicial y 23 (33 %) presentaron retraso de la función inicial (RFI). En la [tabla I](#) se detalla las características de ambos grupos. La edad del donante fue significativamente superior en el grupo de pacientes que presentaron RFI, así como el tiempo de estancia media en diálisis de los receptores con RFI. El resto de las variables estudiadas no alcanzó significación estadística entre ambos grupos, incluyendo la PTH.

Tabla I. Resultados comparados de las variables predictivas entre los que desarrollaron o no retraso inicial de la función del injerto

	Buena función inicial	Retraso función inicial	p
Núm. pacientes.....	46 (66 %)	23 (33 %)	
Edad Receptor (años).....	43 ± 12	41 ± 13	
Tiempo en diálisis (meses).....	41 ± 35	63 ± 45	0,033
Edad donante (años).....	32 ± 15	46 ± 16	0,0008
Tiempo isquemia fría (horas).....	$15,3 \pm 5,2$	$16,8 \pm 4,7$	NS
Tiempo revascularización (min).....	45 ± 20	40 ± 17	NS
PTH intacta (pg/ml).....	363 ± 412	446 ± 399	NS

Por regresión logística univariada ([tabla II](#)), las variables predictivas que de una forma estadísticamente significativa se correlacionaron con el RFI fueron: la edad del donante (odds ratio: 1.056, $p = 0,0019$), la causa de muerte (TCE vs ACV) (odds ratio: 0,311, $p = 0,027$) y el tiempo de estancia en diálisis del receptor

Tabla II. Regresión logística univariada sobre el retraso o no de la función inicial del injerto

Variable	Coef. regresión	EE*	Odds ratio	IC 95 %**	p
Edad receptor.....	-0,015	0,021	0,984	0,941-1,026	0,462
Sexo receptor.....	0,179	0,520	1,196	0,431-3,314	0,730
Tiempo diálisis.....	0,013	0,006	1,013	1,000-1,026	0,039
Edad donante.....	0,055	0,017	1,056	1,020-1,094	0,0019
Causa muerte.....	-1,167	0,530	0,311	0,110-0,880	0,027
T. isquemia fría.....	0,059	0,051	1,060	0,958-1,173	0,253
T. revascularización.....	-0,025	0,013	0,974	0,948-1,001	0,058
Incompatilib. HLA.....	0,051	0,277	1,052	0,611-1,811	0,853
PTH (var. continua).....	0,0005	0,0006	1,000	0,999-1,001	0,422
PTH (var. dicotómica).....	0,975	0,525	2,651	0,947-7,418	0,063

* Error estándar. ** Intervalo confianza 95 % de Odds ratio.

(odds ratio: 1.013, $p = 0,039$). El resto de las variables analizadas no alcanzaron significación estadística.

En el análisis multivariado (tabla III), las variables que mejor predecían el desarrollo de RFI fueron: la edad del donante (odds ratio: 1.065, $p = 0,0016$), el tiempo en diálisis del receptor (odds ratio: 1.020, $p = 0,010$) y el tiempo de isquemia fría (odds ratio: 1.126, $p = 0,075$). La inclusión en esta ecuación de la PTH analizada como variable dicotómica, redujo considerablemente su poder predictivo marginal que había mostrado en el análisis univariable (IC 95 % Odds Ratio 0,24 - 3,43; $p = 0,889$). A este respecto cabe destacar la correlación positiva que existió entre el tiempo de estancia en diálisis y los niveles de PTH pretrasplante ($r = 0,42$, $p = 0,0003$).

La evolución en cuanto a la función inicial del injerto fue idéntica en 26 (84 %) de las 31 parejas de riñones trasplantados procedentes del mismo donante. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los receptores que siguieron la misma evolución que su pareja con respecto a aquellos otros que no lo hicieron. Tampoco existió ninguna diferencia estadísticamente significativa entre aquellos que desarrollaron RFI o no en las cinco parejas que llevaron un curso distinto, aunque los que desarrollaron RFI tenían una estancia más prolongada en diálisis (76 ± 61 frente $48,6 \pm 61$ meses) y un mayor tiempo de isquemia fría ($18 \pm 4,6$ frente $13,8 \pm 7$ horas). La PTH fue discretamente superior en el grupo que no desarrolló RFI (416 ± 513 frente 347 ± 377 pg/ml).

DISCUSION

La incidencia de retraso inicial de la función del injerto en el presente estudio (33 %) se encuentra dentro del rango publicado por otros investigadores²⁻⁵. La definición de retraso de la función del injerto varía entre las series publicadas desde criterios clínicos a histológicos (necrosis tubular)^{2-6,8}. El criterio adoptado en el presente estudio es quizá demasiado rígido, aunque se debe señalar que casi el 90 % de los pacientes considerados con retraso inicial de la función del injerto se mantuvieron en situación de fracaso renal durante más de una semana con necesidad de tratamiento con hemodiálisis. Teniendo en cuenta que ninguno de ellos presentó enfermedad vascular oclusiva ni rechazo agudo, el diagnóstico histológico más probable en el caso de haber biopsiado estos riñones hubiera sido la necrosis tubular.

De las variables analizadas, tan sólo una por parte del donante, la edad, y otra por parte del receptor, el tiempo en diálisis, mostraron un buen valor predictivo sobre el retraso de la función del injerto. Es un hecho bien reconocido por otros investigadores que los riñones procedentes de donantes con mayor edad tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar necrosis tubular^{6,9}. Los cambios que normalmente suceden con la edad: pérdida de masa nefronal y cambios vasculares¹⁰, podrían hacer más vulnerables a estos riñones a desarrollar cambios estructurales ante situaciones de isquemia y/o expo-

Tabla III. Regresión logística multivariada que mejor se ajustó al desarrollo o no del retraso de la función inicial del injerto

Variable	Coef. regresión	EE*	Odds ratio	IC 95 %**	p
T. diálisis.....	0,020	0,008	1,020	1,004-1,037	0,010
Edad donante.....	0,063	0,020	1,065	1,024-1,108	0,0016
T. isquemia fría.....	0,119	0,067	1,126	0,987-1,284	0,075
Constante.....	-6,172	1,748			

Razón máxima verosimilitud 19,61, $p = 0,0002$.

* Error estándar. ** Intervalo confianza 95 % de Odds ratio.

sición a nefrotóxicos. Hay que señalar también que aunque la causa de muerte del donante tuvo un significativo valor predictivo cuando las variables se analizaron mediante regresión univariada, de tal forma que el accidente cerebrovascular expuso a estos riñones a un mayor riesgo de retraso de su función en el donante, es muy posible que esta correlación pudiera estar artefactada por un fenómeno de colinearidad con la edad, es decir, los donantes con mayor edad fallecieron más frecuentemente de accidentes cerebrovasculares que de traumatismos craneoencefálicos, y al analizar conjuntamente la edad y la causa de muerte mediante regresión multivariable, sólo la primera permaneció en la mejor ecuación predictiva sobre el retraso de la función del injerto.

Por otra parte, una estancia prolongada en diálisis expuso a los receptores a un mayor riesgo de retraso de la función del injerto. Realmente desconocemos la causa de esta relación, que ha sido observada también en otros estudios^{4,6,7}. El tiempo de isquemia fría sólo tuvo un valor predictivo pequeño y en el límite de la significación estadística cuando las variables fueron estudiadas mediante regresión multivariable. Es muy probable que esta falta de correlación entre la isquemia fría y el retraso de la función del injerto se deba a que una gran parte de los riñones no «viajaron» y, por tanto, no existió tiempos de isquemia prolongados. Otros estudios han observado que el tiempo de isquemia fría comienza a ser determinante en la función inicial del injerto a partir de las 24-36 horas⁴.

La evolución similar en el 84 % de las parejas de receptores que recibieron el riñón de un mismo donante es un argumento más a favor de la importancia de los factores dependientes del donante en la evolución a corto plazo del injerto. Entre las cinco parejas que llevaron un curso distinto en cuanto a la función del injerto en el postoperatorio inmediato no hubo diferencias significativas entre las variables estudiadas, aunque aquellos que desarrollaron retraso de la función del injerto tenían un tiempo de estancia en diálisis y tiempo de isquemia fría sensiblemente más prolongado. Este hallazgo junto con los obtenidos mediante la regresión multivariable nos permiten recomendar que se intente trasplantar primero a aquel receptor con un tiempo más prolongado en diálisis, sobre todo si la pareja de riñones proviene de un donante añoso.

El grado de hiperparatiroidismo secundario valorado mediante los niveles de PTH intacta pretrasplante no influyó en la función inicial del injerto, tanto cuando se estudió de forma individual como analizándolo con la influencia de otras variables. Esto nos permite afirmar que el grado de hiperparatiroidismo en nuestra serie de pacientes no ejerció un efecto significativo sobre la función inicial del injer-

to, aunque no rechaza un efecto marginal de la PTH o de sus consecuencias metabólicas sobre las células tubulares del injerto cuando se comparan grupos en los que variables con mayor poder predictivo son similares. Quizá la PTH podría aumentar la susceptibilidad de las células tubulares del injerto a la necrosis a través de un incremento del flujo de calcio en su interior^{2,8,11} o incluso por precipitación intratubular de cristales¹². En conclusión, la edad del donante, el tiempo en diálisis del receptor y la isquemia fría del injerto son las variables que mejor explicaron el retraso de la función del injerto en nuestra serie de trasplantes estudiados. Según estos resultados, nuestra sugerencia para intentar evitar el retraso de la función inicial del injerto es seguir acortando el tiempo de isquemia fría, sobre todo en aquellos pacientes con estancias más prolongadas en diálisis a los que se va a trasplantar un riñón procedente de un donante añoso.

Bibliografía

1. Tilney NL: The early course of a patient with a kidney transplant. En *Kidney Transplantation*. 3.ª Edición. Morris PJ (Ed). 1988 Saunders. Philadelphia. pp. 263-283.
2. Varghese Z, Scoblf JE, Chan MK, Wheeler D, Lui SF, Baillod RA, Fernando ON, Sweny P y Moorhead JF: Parathyroid hormone as a causative factor of primary non-functional in renal transplants. *Br Med J* 296:393, 1988.
3. Ferguson CJ, Williams J, Silver A, Woodhead JS y Salaman JR: Effects of parathyroid hormone on delayed renal allograft function. *Br Med J* 303: 287-288, 1991
4. Martinek V, Lanska V, Tschernoster E y Kocandrlc: The importance of early renal graft function. *Nephrol Dial Transplant* 8:361-366, 1993.
5. Oppenheimer F, Torregrosa JV, Montesinos M, Martinez de Osaba MJ, Campistol JM y Andreu J: Necrosis tubular aguda post-trasplante renal: Papel del hiperparatiroidismo secundario (abstract). *Nefrología* 13 (supl. 1):82, 1993.
6. Feldman HI, Berlin JA, Gayner R, Roth DA, Kusher S, Grossman RA y Brayman K: Predictors of delayed function of cadaveric renal allografts (abstract). *J Am Soc Nephrol* 4:933, 1993.
7. Lauzurica R, Bonet J, Bonal J, Serra A, Cofán F, Castellot E y Caralps A: Do kidneys from the same donor have a different prognosis? (abstract). *Kidney Int* 4:1472, 1993.
8. Traindl O, Lfingl F, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klauser R, Woloszczuk W y Kovarik J: Secondary hyperparathyroidism and acute tubular necrosis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 8:173-176, 1993.
9. Vianello A, Mastrosimone S, Calconi G, da Porto A, Palminteri G, D Annibale A, Caldato C y Maresca MC: Influence of donor age on cadaver kidney graft function and survival: univariate and multivariate analyses. *Nephron* 65:541-548, 1993.
10. Anderson S y Brenner BM: Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 80:435-442, 1986.
11. Humes HD: Role of calcium in pathogenesis of acute renal failure. *Am Physiol Soc* 250:F579-F589, 1986.
12. Backman U, Butler G, Fletcher P y McMullin J: A case study with delayed renal graft function as a consequence of severe secondary hyperparathyroidism. *Artif Organs* 19:72-75, 1995.