

Función renal inicial como marcador de supervivencia a largo plazo

Isabel Beneyto¹, Ángel Alonso-Melgar², Frederic Cofán³, Pedro Errasti⁴, Julia Fijo⁵, Álex Gutiérrez-Dalmau⁶, Luisa Jimeno⁷, María López-Oliva⁸, Anna Manonelles⁹, María José Pérez-Sáez¹⁰, Natalia Polanco¹¹, Elena Román¹², Rafael Romero¹³, Rosa Sánchez-Hernández¹⁴, Nuria Serra¹⁵

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

³ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Pamplona. Navarra

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

¹² Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

¹⁴ Servicio de Nefrología. Hospital General. Segovia

¹⁵ Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):68-73

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Durante las últimas décadas se han beneficiado de este tratamiento un número cada vez mayor de pacientes. Los registros de trasplante renal de diferentes países han confirmado en los últimos años una mejoría en la supervivencia en el primer año de los injertos y en la vida media de estos. Este hecho se ha producido aun considerando los cambios en las características demográficas y en la comorbilidad de donantes y receptores. En los diferentes estudios publicados, una serie de factores como la edad del donante y del receptor, la diabetes mellitus, la función retrasada del

injerto, la compatibilidad HLA y el rechazo agudo se han relacionado con la supervivencia del injerto.

Por otra parte, no solo el debut funcional sino también la función renal alcanzada en el primer año postrasplante se han considerado como factores importantes relacionados con la supervivencia del injerto¹.

FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO, DEFINICIÓN Y FACTORES DE RIESGO

El término función retrasada del injerto (FRI) describe la disfunción aguda del injerto renal en el período postrasplante inmediato. La definición más comúnmente utilizada es la necesidad de diálisis en la primera semana tras el trasplante. Sin embargo, el concepto incluye un espectro clínico más amplio en cuanto al grado de lesión y recupe-

Correspondencia: Isabel Beneyto Castelló
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.
isabel_beneyto@ono.com

Tabla 1. Función retrasada del injerto (FRI): factores de riesgo

Donante	Edad avanzada, tipo de donante, causa de muerte, IMC, función renal en el momento de la extracción
Receptor	Edad, retrasplante, aterosclerosis, sensibilización HLA, tiempo en diálisis
Procedimiento	Isquemia fría, tiempo quirúrgico, tipo de preservación

IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2. Función retrasada del injerto (FRI): incidencia

Receptores de donante vivo < 10%
Receptores de donante cadáver, 20-25%
– Donantes de criterios expandidos: 32%
– Donantes estándar: 22%
Donantes en asistolia
– Donantes tipo II de Maastrich: > 80%
– Donantes tipo III de Maastrich: 35-50%
Receptores pediátricos (NAPRTCS)
– Donante vivo: 5%
– Donante cadáver: 15%

NAPRTCS: North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies.

ración de la función renal. En este sentido se ha definido también el término «función lenta del injerto» en los casos en los que se produce una lenta mejoría de la función renal sin necesidad de terapia sustitutiva. Rodrigo et al² han publicado una evolución similar de estos injertos con respecto a los que presentan FRI.

La incidencia global de FRI es de un 10-40%, y hay una amplia variabilidad en las distintas series en función de factores dependientes tanto del tipo de donante como del receptor, como queda reflejado en la tabla 1.

La incidencia más baja se produce en receptores de donante vivo, así como en el receptor pediátrico, tanto de donante vivo como cadáver³, mientras que la incidencia más elevada se presenta en receptores de injertos procedentes de donantes en asistolia⁴.

De esta manera, numerosas variables dependientes del donante, del receptor o del proceso de donación e implante del injerto, se han implicado como factores de riesgo de FRI en mayor o menor grado. En la tabla 2 se describen

las que más frecuentemente se asocian en los trabajos publicados.

Irish et al⁵ han publicado un normograma que permite estimar el riesgo de FRI tomando en consideración una serie de factores pretrasplante de donante y receptor. Además, dado que la FRI se relaciona con la supervivencia del injerto, este modelo permite estimar la probabilidad de presentarla con el riesgo de fracaso del injerto, de manera que los pacientes con una probabilidad de FRI > 50% presentan un riesgo 2 veces mayor de fallo del injerto.

En última instancia, la gravedad de la lesión histológica que condiciona el retraso de función del injerto tiene como consecuencia final la reducción en mayor o menor medida de la masa nefronal tras la recuperación del daño, con la consiguiente influencia en la función renal final y la supervivencia del injerto⁴.

FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO, TIPO DE PRESERVACIÓN Y RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Actualmente, la preservación de los injertos procedentes de donante cadáver se realiza en la mayor parte de centros mediante la preservación en frío, si bien la preservación mediante máquina de perfusión hipotérmica, aunque está menos extendida, se ha relacionado con beneficios adicionales sobre el injerto. La necesidad de expandir el *pool* de donantes implica la utilización de donantes de criterios expandidos (DCE) y de donantes en asistolia, cuyos órganos presentan tasas más elevadas de FRI, con las consecuencias derivadas de ello. Diferentes estudios han sugerido que la utilización de la máquina de perfusión puede disminuir el riesgo de FRI en estos donantes.

Moers et al⁶ publican un ensayo clínico en el que se incluyen 671 pacientes y en el que al comparar ambos tipos de preservación encuentran que la perfusión pulsátil reduce el riesgo de FRI (*odds ratio* [OR]: 0,57) y consigue mejorar la supervivencia del injerto en donantes cadáver en el primer año.

Dos metaanálisis recientemente publicados ponen de manifiesto que el riesgo de FRI se reduce si se realiza la preservación mediante maquina de perfusión frente a la preservación en frío, tanto en donantes en asistolia (OR: 0,64)⁷ como en DCE (OR: 0,59)⁸. Sin embargo, los resultados en cuanto a la influencia en la supervivencia del injerto al primer año son dispares, se observa una mejoría de los resultados en el caso de los DCE y no se alcanza significación estadística para los donantes en asistolia.

FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO, TIPO DE DONANTE Y RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Los riñones procedentes de donante vivo presentan una mayor supervivencia y menor riesgo de presentar FRI que los procedentes de donante cadáver. En la mayoría de las series, la incidencia es < 10%, si bien los injertos de donante vivo que debutan con función retrasada presentan peor supervivencia a los 5 años que los que presentan función inicial⁹.

En el caso de los órganos de donante cadáver, la incidencia de FRI es más elevada y difiere en función de que se trate de un donante estándar (DE) o un DCE, siendo superior en estos. La mayor parte de los estudios adoptan la definición DCE de la United Network for Organ Sharing, que incluye los donantes mayores de 60 años o los de 50 a 59 años con al menos 2 de las 3 siguientes comorbilidades: hipertensión arterial, accidente cerebrovascular como causa de muerte y creatinina > 1,5 mg/dl. Se ha comunicado que entre los factores incluidos en la definición de DCE, la edad del donante mayor de 60 años presenta un elevado impacto en la asociación entre FRI y supervivencia del injerto (*hazard ratio* [HR]: 6,8) para pérdida de injerto a los 10 años¹⁰.

Smail et al¹¹ encuentran mejor supervivencia del injerto a los 10 años en los receptores de DE (77,3%) frente a los

de DCE (67,3%), $p = 0,001$; sin embargo, en los pacientes de ambos grupos que presentaron FRI no encuentran diferencias en la supervivencia del injerto.

Otros estudios en injertos procedentes de DCE coinciden en señalar que la FRI es un factor de riesgo independiente para pérdida de injerto a los 10 años, con un HR de 2,3 respecto al grupo con función inicial¹². La FRI se presenta más frecuentemente en los DCE mostrando un impacto negativo en la supervivencia del injerto a 5 años, tanto en este tipo de donantes como para los DE¹³.

En la serie publicada por Messa et al¹⁴, la FRI también se mostró como un factor de riesgo independiente para la pérdida de injerto a los 5 años postrasplante, con un riesgo 3 veces mayor en los injertos de DCE respecto a los de DE.

Sin embargo, Pieringer y Biesenbach¹⁵, en un estudio con DE, no encuentran diferencias significativas en la supervivencia entre los injertos con función inicial y los que presentan FRI, aunque estos últimos muestran peor función a los 3 años.

La donación en asistolia se asocia con tasas elevadas de FRI, sobre todo los donantes tipo II de Maastricht, ya que en los tipo III la incidencia es algo menor y se aproxima más a la observada en donantes de muerte cerebral con criterios expandidos.

Algunos estudios describen que, a pesar de que la FRI se ha asociado con una menor supervivencia del injerto, tendría un impacto atenuado en los injertos procedentes de donantes en asistolia. Se ha postulado que este hecho podría relacionarse con que el efecto de la isquemia caliente, que sería la responsable de la FRI en estos órganos, sea más reversible que el daño isquémico que sufren los donantes en muerte cerebral, y que en ellos se den otras condiciones que hagan mas permanente la lesión. En este sentido, Singh et al¹⁶, en un estudio que compara la evolución de los injertos de donantes en asistolia tipo III de Maastricht con los de donantes en muerte cerebral, encuentran que los primeros presentan incidencias significativamente superiores de FRI y rechazo agudo diagnosticado por biopsia, la función renal y la supervivencia de paciente e injerto al año son similares. Sin embargo, al comparar la

evolución de la función renal de los pacientes que presentaron FRI, esta fue superior en los donantes en asistolia que en los donantes en muerte cerebral y superponible a la de los donantes en asistolia que no presentaron FRI. Resultados similares han sido comunicados por Le Dinh et al¹⁷, que en una serie de 80 pacientes en asistolia controlada, no aprecian diferencias en la supervivencia entre en el seguimiento a los 3 y 5 años.

En un estudio que compara la evolución de los receptores que presentaron FRI en una larga serie de donantes en asistolia no controlada frente a donantes en muerte cerebral, Brook et al¹⁸ encuentran mejor supervivencia del injerto a 1 y 6 años de evolución en los receptores de donantes en asistolia.

FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO, RECHAZO AGUDO Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Una de las consecuencias a corto plazo de la FRI es la mayor frecuencia de rechazo agudo asociado a esta condición, en distintas series se ha descrito un incremento del riesgo entre el 29 y el 47% en el primer año^{4,19,20}.

Los mecanismos que se ponen en marcha durante la isquemia fría y la lesión de isquemia reperfusión producen una respuesta inflamatoria con infiltración y activación de linfocitos, especialmente células CD4, liberación de citoquinas, interleucinas, interferón y expresión de antígenos HLA de clases I y II, lo que favorece el desencadenamiento de la respuesta inmunológica.

Moreira et al¹² han publicado que la FRI es un factor de riesgo independiente para presentar rechazo agudo, con un riesgo relativo de 3,28, así como de nefropatía crónica del injerto, con el consiguiente impacto negativo en la supervivencia del injerto. Incluso cuando el injerto debutó con «función renal intermedia» (creatinina > 3 mg/dl en el quinto día de evolución sin necesidad de diálisis) describen un incremento del riesgo de rechazo agudo. En el análisis multivariante, este debut funcional es un factor de riesgo independiente de pérdida de injerto incluso tras ajustar por otras variables²¹.

Entre los injertos procedentes de donante vivo que debutan con FRI, también se ha descrito un incremento significativo en la incidencia de rechazo agudo, tanto precoz como tardío, con respecto a los pacientes con función inicial⁹.

En un estudio retrospectivo de un solo centro en receptores de órganos procedentes de donantes cadáver, Nel et al²² encuentran tasas similares de rechazo agudo entre los pacientes con buena función inicial y los pacientes con FRI, sin embargo, solo observan efecto negativo de este sobre la función del injerto en los pacientes con FRI.

FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO, RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

En general, la mayor parte de los estudios que han evaluado el impacto de la FRI en el trasplante renal han focalizado su atención en la supervivencia del injerto, mientras que la supervivencia del paciente se ha analizado en un menor número de publicaciones.

Una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Yarlaga et al²⁰ evalúa los resultados de 8 estudios que analizan la supervivencia de los pacientes que han presentado FRI, sin encontrar diferencias significativas a los 5 años de seguimiento con respecto a los que presentaron buena función inicial.

En el mismo sentido, otras series publicadas tampoco han logrado demostrar relación de FRI con la supervivencia del paciente a los 10 años. En ellas, tan solo la edad del receptor es el único factor de riesgo asociado a la mortalidad^{11,12}. Tampoco Singh et al¹⁶, en un estudio que compara la evolución de una serie de pacientes con injertos procedentes de donantes en asistolia Maastricht III y de los procedentes de donantes en muerte cerebral que presentan FRI, encuentran diferencias en la supervivencia del paciente entre ambos grupos.

Por el contrario, en un análisis retrospectivo de un solo centro en el que se incluyen 871 receptores de injertos de donante cadáver se describe que la FRI impacta negativamente en la supervivencia del paciente (HR: 1,4)¹⁹. Ghadiani et al⁹, en un estudio en receptores de donante vivo comunican que los que debutan con FRI presentan peor

supervivencia, tanto en el primer como en el quinto año de seguimiento. En el mismo sentido, en un estudio realizado sobre datos del registro de la US Renal Data System que incluye un total de 50.246 receptores de un primer trasplante, los que presentan FRI tienen un riesgo aumentado de muerte con injerto funcionando (HR: 1,83), fundamentalmente de causa cardiovascular e infecciosa²³.

FUNCIÓN RENAL EN EL PRIMER AÑO DE EVOLUCIÓN: INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

La función lenta del injerto, al igual que la FRI, se ha asociado en algunos estudios con una reducción significativa del filtrado glomerular al primer año de evolución, con el consiguiente impacto negativo en la evolución posterior del injerto²³.

Los valores de creatinina al primer año y la diferencia entre los valores a los 6 y 12 meses de evolución han demostrado ser predictores de la vida media de los injertos¹. En un análisis retrospectivo de una serie de 1.273 pacientes, tanto los valores de creatinina en los meses 1, 6 y 12 como los incrementos creatinina entre el primer y sexto mes y entre el sexto mes y el primer año, se muestran como predictores independientes de la supervivencia del injerto, de manera que una elevación de 1 mg/dl en ellos puede aumentar hasta 2 veces el riesgo de pérdida del injerto²⁴.

Kasiskis et al²⁵, utilizando los datos del estudio multicéntrico PORT (Patient Outcomes in Renal Transplantation) en el que se incluyen 13.671 pacientes con un tiempo de seguimiento de 10 años, analizan la asociación entre la función renal a los 12 meses, medida por filtrado glomerular estimado (FGe), y la supervivencia del injerto y encuentran que se asocian de manera independiente con la supervivencia del injerto a los 10 años. Por otra parte, los cambios en el FGe entre los 3 y los 12 meses postrasplante (ratio FGe 12 meses/FGGe 3 meses) presentan un impacto negativo en la supervivencia del injerto.

En el mismo sentido, otros autores han comunicado que la presencia de FGe < 30 ml/min a los 12 meses es un factor de riesgo independiente de supervivencia del injerto²⁶.

Pascual et al²⁷, en un estudio retrospectivo de un solo centro, evalúan la creatinina a 1, 3, 6 y 12 meses postrasplante estratificada en valores $\leq 1,5$, 1,6-2 y > 2 mg/dl, y encuentran correlación de esta con la supervivencia a los 10 años. Pequeñas diferencias, 1,5 frente a 1,6-2 mg/dl, se asocian con impactos significativos en la supervivencia del injerto.

En este mismo sentido, en un estudio observacional en el que se incluyen más de 10.000 pacientes, la función renal al año medida como creatinina sérica es el principal predictor de supervivencia del injerto a los 5 años. La edad del donante, la FRI y el rechazo agudo son los principales factores que aumentan el riesgo de presentar creatinina > 130 mmol/l al año del trasplante²⁸.

CONSIDERACIONES FINALES

En la mayor parte de los estudios publicados se concluye que la FRI tiene un origen multifactorial y presenta un efecto negativo en la supervivencia del injerto. También muchos de ellos encuentran que la función renal que alcanza el injerto en los 12 primeros meses postrasplante es un importante factor predictivo de supervivencia de este.

Ambos aspectos ponen de manifiesto la importancia de preservar la función del injerto en sus primeras fases, en un intento de minimizar el impacto sobre la evolución a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hariharan S, McBride M, Cherk W, Tolleris C, Bresnahan B, Johnson C. Posttransplant renal function in the first year predicts long term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62:311-8.
2. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, González-Cotoruelo J, et al. Similar impact of slow and delayed graft function of renal allograft outcome and function. *Transplant Proc.* 2005;37:1431-2.

3. NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report. Disponible en PDF en internet.
4. Peeters P, Terryn W, Vanholder R, Lameire N. Delayed graft function in renal transplantation. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:489-98.
5. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10:2276-86.
6. Moers C, Smits JM, Maathuis M, Treckmann J, Van Helder F, Napieralski B, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360:7-19.
7. Bathini V, McGregor T, McAlister VC, Luke PP, Sener A. Renal perfusion pump vs cold storage for donation after cardiac death kidneys: a systematic review. *J Urol*. 2013;198:2214-20.
8. Jiao B, Liu S, Liu H, Cheng D, Chen Y, Liu Y. Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e81826.
9. Ghadiani MH, Peyrovi S, Mousavinasab SN, Jalalzadeh M. Delayed graft function, allograft and patient survival in kidney transplantation. *Arab J Nephrol Transplant*. 2012;5:19-24.
10. Lapointe I, Lachance JG, Noël R, Côté I, Caumartin Y, Agharazii M, et al. Impact of donor age on long term outcomes after delayed graft function: 10-year follow-up. *Transpl Int*. 2013;26:162-9.
11. Smail N, Tchervenkova J, Paraskevas S, Barand, Mucsi I, Hassanain M, et al. Impact of early renal function on 10-year graft survival in recipients of kidneys from standard or expanded criteria donors. *Transplantation*. 2013;96:176-81.
12. Moreira P, Sá H, Figueiredo A, Mota A. Delayed renal graft function: risk factors and impact on the outcome of transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:100-5.
13. Hassanain M, Tchervenkova J, Cantarovich M, Metrakos P, Paraskevas S, Keith D, et al. Delayed graft function has an equally bad impact on deceased donor renal graft survival in both standard criteria donors and expanded criteria donors. *Transplant Proc*. 2009;41:133-4.
14. Messa P, Brezzi B, Cresseri D, Berardinelli L, Poli F, Scalapogna M, et al. Immediate graft function positively affects long-term outcome of renal allografts from older but not from younger donors. *Transplant Proc*. 2006;38:3377-81.
15. Pieringer H, Biesenbach G. Risk factors for delayed graft function and impact of delayed function on patient and graft survival in adult graft recipients. *Clin Transplant*. 2005;19:391-8.
16. Singh RP, Farney AC, Rogers J, Zuckerman J, Reeves-Daniel A, Hartmann E, et al. Kidney transplantation from donation after cardiac death donors: lack of impact of delayed graft function on post-transplant outcomes. *Clin Transplant*. 2011;25:255-64.
17. Le Dinh H, Weekers L, Bonvoisin C, Krzesinski JM, Monard J, De Roover A, et al. Delayed graft function does not harm the future of donation-after-cardiac death in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44:2795-802.
18. Brook NR, White S, Waller J, Veitch P, Nicholson M. Non-heart beating donors with delayed graft function have superior graft survival comparing with conventional heart-beating donors that develop delayed graft function. *Am J Transplant*. 2003;3:614-8.
19. Jayaram D, Kommareddi M, Sung RS, Luan FL. Delayed graft function requiring more than one-time dialysis treatment is associated with inferior clinical outcomes. *Clin Transplant*. 2012;26:E536-43.
20. Yalagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1039-47.
21. Raimundo M, Guerra J, Teixeira C, Santana A, Silva S, Homens CM, et al. Intermediate early graft function is associated with increased incidence of graft loss and worse long-term graft function in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45:1070-2.
22. Nel D, Vogel J, Muller E, Barday Z, Kahn D. Slow early graft function: a neglected entity after renal transplantation. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:200-4.
23. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:153-61.
24. Fonseca I, Almeida M, Martins LS, Santos J, Dias L, Lobato L, et al. First-year renal function predicts long-term renal allograft loss. *Transplant Proc*. 2011;43:106-12.
25. Kasiske BD, Israni A, Snyder J, Skeans M; Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:466-75.
26. Resende L, Guerra J, Santana A, Mil-Homens C, Abreu F, Da Costa AG. First year renal function as a predictor of kidney allograft outcome. *Transplant Proc*. 2009;41:846-8.
27. Pascual J, Marcén R, Zamora J, Fernández AM, Burgos FJ, Villafriela JJ, et al. Very early serum creatinine as a surrogate marker for graft survival beyond 10 years. *J Nephrol*. 2009;22:90-8.
28. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation*. 2006;81:202-6.