

# Isquemia fría prolongada, factor para rechazo agudo del injerto en trasplante renal cadavérico

Oscar Manuel Ruiz-George, \* Benjamín Trujillo-Hernández, \*\*  
Rebeca Olivia Millán-Guerrero, \*\* Clemente Vásquez-Jiménez\*\*\*

## Resumen

**Introducción:** Es conocido que la exposición del injerto renal a tiempo prolongado de isquemia fría se asocia con rechazo agudo. Dado que no se encontró evidencia del tema en México, el objetivo de este estudio fue determinar el papel del tiempo de isquemia fría prolongado sobre el injerto en el trasplante renal cadavérico en población mexicana.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico para el que se seleccionaron los expedientes de pacientes con trasplante renal entre julio de 1994 y junio de 2004. Se realizó análisis de diferentes variables para determinar su efecto sobre el rechazo agudo, entre ellas el tiempo prolongado de isquemia fría ( $\geq 12$  horas).

**Resultados:** De los 425 trasplantes realizados, 33 fueron de donador cadavérico; 10 pacientes tuvieron rechazo agudo. El tiempo prolongado de isquemia fría (OR = 8.4, IC = 1.5-44.2,  $p = 0.02$ ) y la combinación azatioprina (AZA)-prednisona (PDN)-ciclosporina (CSA) (OR = 9.1, IC = 1.5-49.4,  $p = 0.02$ ) fueron factores de riesgo para rechazo agudo. El uso de antiCD25 (OR = 0.6, IC = 0.009-0.37,  $p = 0.001$ ) y la combinación mofetil micofenolato (MMF)-PDN-CSA (OR = 0.1, IC = 0.02-0.65,  $p = 0.02$ ) fueron factores protectores de rechazo agudo.

**Conclusiones:** En una población mexicana, el tiempo de isquemia fría prolongado y la combinación AZA-PDN-CSA fueron factores de riesgo para rechazo agudo, mientras que el uso de antiCD25 y la combinación MMF-PDN-CSA fueron protectores para rechazo agudo en trasplantes renales de donadores cadavéricos.

**Palabras clave:** Trasplante renal, injerto, rechazo agudo.

## Summary

**Background:** Exposure of renal grafting to prolonged cold ischemia time (CIT) and the association with acute rejection (AR) are known. However, there is no evidence in Mexico about this topic. Thus, the objective of this study was to evaluate prolonged CIT as a risk factor for AR in renal grafting of cadaveric kidney transplantation in a Mexican population.

**Methods:** A cross-sectional study was carried out. Clinical files of patients undergoing renal grafting using cadaveric kidneys were reviewed from July 1994-June 2004. Prolonged CIT ( $\geq 12$  h) as a risk factor for AR was evaluated. Other related variables were also examined.

**Results:** From 425 kidney transplantations, only 33 cases were cadaveric. Ten patients had AR. Prolonged CIT (OR 8.4; CI 1.5-44.2,  $p = 0.02$ ) and azathioprine (AZA)-prednisone (PDN)-cyclosporine (CSA) combination (OR 9.1; CI 1.5-49.4,  $p = 0.02$ ) were risk factors for AR. Anti-CD25 use (OR 0.6; CI 0.009-0.37,  $p = 0.001$ ) and mycophenolate mofetil (MMF)-PDN-CSA combination (OR 0.1; CI 0.02-0.65,  $p = 0.02$ ) were protective factors for AR.

**Conclusions:** In a Mexican population, prolonged CIT and AZA-PDN-CSA combination were risk factors for AR. Meanwhile, anti-CD25 use and MMF-PDN-CSA combination were protective factors for AR in cadaveric kidney transplantations.

**Key words:** Renal transplantation, graft, acute rejection.

\* Hospital Regional Universitario, Secretaría de Salud, Colima, México.

\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Colima, México.

\*\*\* Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima, Colima, México.

### Solicitud de sobretiros:

Clemente Vásquez-Jiménez.

Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima, Av. 25 de Julio 965, Col. Villas de San Sebastián, 28040 Colima, Colima, México. Tel.: (312) 316 1129, extensión 47457. Fax: (312) 316 1129, extensión 47452. E-mail: clemvas@uacol.mx; clemvas1@yahoo.es

Recibido para publicación: 26-01-2009

Aceptado para publicación: 30-06-2009

## Introducción

Actualmente en México, la insuficiencia renal crónica es un problema de salud pública y la mejor opción terapéutica es el trasplante renal, ya sea de donador vivo o cadavérico.<sup>1</sup> El rechazo o deterioro de la función renal es una de las complicaciones más frecuentes del trasplante renal. Los factores asociados al rechazo o deterioro de la función son múltiples, entre ellos, el tiempo de isquemia fría se asocia fuertemente.<sup>2-5</sup>

Se define como tiempo de isquemia fría el periodo desde la remoción del riñón para almacenamiento frío hasta complementar el retiro de los clamps vasculares. Se sabe que el tiempo de

isquemia fría tiene efectos deletéreos en la supervivencia del injerto renal.<sup>6</sup> Por lo anterior, el tiempo de isquemia fría prolongado debe ser considerado un predictor de pérdida del injerto a largo plazo,<sup>6-8</sup> sin embargo, en nuestro país este fenómeno ha sido poco estudiado.

### Objetivo

Determinar si el tiempo prolongado de isquemia fría es un factor de riesgo para rechazo agudo del injerto renal en pacientes mexicanos con trasplante renal de donador cadavérico.

## Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico. Se seleccionaron los expedientes clínicos de pacientes del Hospital "Miguel Hidalgo" de Aguascalientes y Hospital General de Zacatecas, Secretaría de Salud, que recibieron trasplante renal de donador cadavérico entre julio de 1994 y junio de 2004.

**Cuadro I.** Datos demográficos de los receptores de trasplante renal cadavérico

Características	Valor
Edad (años)	27.7 ± 15.4 (rango 16-61)
Causas de la IRC	
Desconocida	28
Glomerulonefritis	3
Diabetes	2
Diálisis pretrasplante	
Diálisis peritoneal	21
Hemodiálisis	8
Ninguno	3
Ambos	1
Tipo de solución de preservación	
Eurocollins	8
HTK	25
Uso de antiCD25 en inducción	
Basiliximab	9
Dacluzimab	9
Ninguno	11
Inmunosupresión de sostén	
AZA-PDN-CSA	15
MMF-PDN-CSA	18
TIF (horas)	11.06 ± 3.86 (rango 5-30)

IRC = insuficiencia renal crónica, HTK = histidina-triptófano-ketoglutarato; AZA = azatioprina, PDN = prednisona, CSA = ciclosporina, MMF = mofetil micofenolato, TIF = tiempo de isquemia fría.

Se excluyeron los expedientes de los pacientes con los siguientes antecedentes: muerte del receptor antes de los seis meses posterior al trasplante, rechazo hiperagudo, pacientes receptores multiorgánicos (riñón-páncreas, riñón-hígado), expedientes que no hayan incluido el tiempo de isquemia fría, niveles de ciclosporina elevados o sospecha de toxicidad por ciclosporina.

Las variables estudiadas fueron edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal crónica, tipo de diálisis pretrasplante, tipos de solución de preservación empleada, uso de antiCD25 en inducción y tipo de inmunosupresión de sostén. Se define como tiempo de isquemia fría el periodo desde la remoción del riñón para almacenamiento frío hasta complementar el retiro de los clamps vasculares.<sup>6</sup> El tiempo de isquemia fría fue determinado en horas y se consideró prolongado cuando fue ≥ 12 horas. El rechazo agudo del injerto fue determinado mediante biopsia renal.

### Análisis estadístico

Se utilizaron porcentajes, media y desviación estándar. Para comparar porcentajes se utilizó  $\chi^2$  con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher. Para comparar promedios, t de Student o U de Mann-Whitney para varianzas iguales o diferentes, respectivamente. Además, se determinó la razón de momios (OR) para estimación de riesgo. En todas las pruebas estadísticas utilizamos un intervalo de confianza (IC) de 95 % y se consideró significancia estadística con  $p < 0.05$ .

## Resultados

Durante el periodo de la década estudiada se realizaron 425 trasplantes renales: 392 (92.2 %) fueron receptores de donador vivo y 33 (7.8 %) con trasplante renal de donador cadavérico.

Los 33 pacientes (20 hombres y 13 mujeres) con trasplante renal de donador cadavérico tuvieron un promedio de edad de 27.7 ± 15.4 años (rango 16-61). En el cuadro I se presentan las características demográficas de los pacientes con trasplante renal de donador cadavérico; el tiempo promedio del tiempo de isquemia fría fue de 11.06 ± 3.86 horas (rango 5-30). El porcentaje de pacientes con trasplante renal de donador cadavérico que presentó rechazo agudo fue de 30.3 % (n = 10). Solo 20 pacientes (60 %) recibieron terapia de inmunosupresión de inducción (antiCD25), al resto no se les administró porque este tratamiento es de uso reciente.

En el cuadro II se observa que el tiempo prolongado de isquemia fría y el tratamiento de sostén con azatioprina, prednisona y ciclosporina, son las variables asociadas estadísticamente al rechazo del injerto; mientras que son factores protectores el tratamiento de inducción antiCD25 y el tratamiento de sostén con mofetil micofenolato, prednisona y ciclosporina.

## Discusión

Se sabe que el rechazo agudo del injerto renal cadavérico se ha asociado con hipotensión prolongada, abuso de aminas vasoactivas, vasoconstricción arterial renal, anastomosis múltiples y tiempo prolongado de la isquemia fría. En nuestro país, la influencia del tiempo de isquemia fría en el rechazo del injerto no se ha estudiado extensamente, lo que nos motivó a realizar el presente trabajo, donde el promedio de duración del tiempo de isquemia fría fue  $11 \pm 3.8$  horas, mientras que en la mayoría de las investigaciones el promedio es de 21 a 25 horas (intervalo de 11 a 50 horas);<sup>6,8</sup> estos resultados indican que los trasplantes se realizaron en un tiempo corto. En relación al porcentaje de rechazo agudo, 30 % de los pacientes presentó este fenómeno, cifra menor a la informada por otros autores. Esta situación podría explicarse a que se definió como tiempo prolongado de isquemia fría cuando fue  $\geq 12$  horas, mientras que la mayoría de los autores ha utilizado puntos de corte de 26 a 50 horas.<sup>6,8</sup>

Estos mismos autores concluyen que hay una relación directamente proporcional entre el tiempo prolongado de isquemia fría y el porcentaje de rechazo, por ejemplo, con un tiempo de isquemia fría  $\geq 26$  horas el rechazo agudo se presentó en 53 %, mientras que con un tiempo de isquemia fría  $< 26$  horas la frecuencia disminuyó a 41 %.<sup>6,8</sup> Es importante resaltar que de 33 pacientes que participaron, 28 tienen como desconocida la causa de la insuficiencia renal. La explicación podría ser que los méto-

dos diagnósticos utilizados no permiten determinar etiología debido a que el paciente acude a tratamiento en la etapa de fibrosis renal o insuficiencia renal terminal.

Otro hallazgo fue que la terapia de inducción con antiCD25 fue un factor protector para el rechazo. Como se había mencionado, la mayoría de los estudios informan cifras de rechazo mayores de 35 %, sin embargo, en estos trabajos no se utilizó la terapia con antiCD25.<sup>4,9,10</sup> Nuestros resultados sugieren que la terapia de inducción con estos anticuerpos tiene un efecto protector en la aparición de rechazo agudo.

En relación con el tipo de solución de preservación utilizada, no encontramos que sea un factor de riesgo para el rechazo, a diferencia de investigaciones previas donde se menciona que la solución de Eurocollins es un factor de riesgo.<sup>10</sup>

Por otra parte, el esquema de inmunosupresión de sostén más común ha sido el régimen triple del uso de inhibidores de calcineurina, principalmente ciclosporina, y en los pacientes con toxicidad importante a este último, el tacrolimus.<sup>9,10</sup> Los otros inmunosupresores fueron la azatioprina y la prednisona. En la actualidad existe una tendencia a sustituir a la azatioprina por el mofetil micofenolato, debido a que tiene menor riesgo de rechazo agudo.<sup>11-15</sup>

Llama la atención que en tanto la terapia combinada de prednisona, ciclosporina y azatioprina es un factor de riesgo para rechazo, al sustituir la última por mofetil micofenolato produce un efecto protector para el rechazo. Esto podría sugerir que desde el punto de vista teórico y por la evidencia estadística, el mofetil

**Cuadro II.** Variables asociadas a rechazo agudo de trasplante renal

Variables	Con rechazo	Sin rechazo	OR (IC)	p
	n = 10	n = 23		
TIF prolongada % (n)	70 (7)	21.7 (5)	8.4 (1.5-44.2)	0.02
Sexo % (n)				
Hombres	60 (6)	65.2 (15)	0.8 (0.1-3.6)	0.91
Mujeres	40 (4)	37.5 (8)	1.2 (0.2-5.7)	0.70
Edad del receptor $\geq 18$ años	80 (8)	65.2 (15)	2.1 (0.35-12.2)	0.60
Tipo de diálisis % (n)				
DPCA	70 (7)	65.2 (15)	1.2 (0.2-5.8)	0.70
Hemodiálisis	30 (3)	34.7 (8)	0.8 (0.1-3.9)	0.80
Solución de perfusión % (n)				
HTK	60 (6)	82.6 (19)	0.3 (0.05-1.4)	0.17
Eurocollins	40 (4)	17.4 (4)	3.1 (0.6-16.9)	0.10
Inducción antiCD25 % (n)	20 (2)	78.2 (18)	0.06 (0.009-0.37)	0.001
Tratamiento de sostén % (n)				
AZA-PDN-CSA	80 (8)	30.4 (7)	9.1 (1.5-49.4)	0.02
MMF-PDN-CSA	20 (2)	69.5 (12)	0.1 (0.02-0.65)	0.02
FTI prolongada % (n)	70 (7)	8.6 (2)	24.5 (3.3-174.1)	0.001

TIF = tiempo de isquemia fría, DCPA = diálisis peritoneal continua ambulatoria, HD = hemodiálisis, HTK = histidina-triptófano-ketoglutarato; AZA = azatioprina, CSA = ciclosporina, PDN = prednisona, MMF = mofetil micofenolato, FTI = función tardía del injerto.

micofenolato podría ser utilizado como monoterapia, sin embargo, serían necesarios más estudios para corroborar esta hipótesis. También resulta interesante evaluar el efecto del mofetil micofenolato en los pacientes con tiempo de isquemia fría prolongada, sin embargo, en el presente trabajo el escaso número de casos no permitió efectuar este análisis. Por otra parte, estudios muy recientes han demostrado que el sirolimus combinado con esteroides o azatioprina ha mejorado el porcentaje de rechazo.<sup>16</sup>

En relación a la función tardía del injerto, 70 % de los pacientes con rechazo la tuvieron y ésta se asoció significativamente al rechazo. Estos resultados son semejantes a estudios previos que también encontraron dicha asociación.<sup>10</sup>

## Conclusiones

1. El tiempo prolongado de isquemia fría y la función tardía del injerto son factores asociados al rechazo agudo en pacientes mexicanos con trasplante renal cadavérico.
2. La terapia de inducción y de sostén son factores protectores de rechazo agudo.

## Referencias

1. Treviño-Becerra A. Insuficiencia renal crónica: enfermedad emergente, catastrófica y por ello primaria. *Cir Cir* 2004;72:3-4.
2. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schumouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;63:968-974.
3. Bryan CF, Luger AM, Martínez J, Muruve N, Nelson PW, Pierce GE, et al. Cold ischemia time: an independent predictor of increased HLA class I antibody production after rejection of a primary cadaveric renal allograft. *Transplantation* 2001;71:875-879.
4. Mota A. Acute rejection in cadaveric renal transplantation under cyclosporine based therapy. Analysis of the risk factors and its influence on chronic dysfunction. *Acta Med Port* 2004;17:8-14.
5. Roodnat JI, Mulder PG, Van Riemsdijk IC, IJzermans JN, van Gelder T, Weimar W. Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure. *Transplantation* 2003;75:799-804.
6. Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int* 2004;65:713-718.
7. Gueler F, Gwinner W, Schwarz A, Haller H. Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int* 2004;66:523-527.
8. Asderakis A, Dyer P, Augustine T, Worthington J, Campbell B, Johnson RW. Effect of cold ischemic time and HLA matching in kidneys coming from "young" and "old" donors: do not leave for tomorrow what you can do tonight. *Transplantation* 2001;72:674-678.
9. Hwang AH, Cho YW, Ciciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy BE. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation* 2005;80:466-470.
10. Connolly JK, Dyer PA, Martin S, Parrott NR, Pearson RC, Johnson RW. Importance of minimizing HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:709-714.
11. Kunz R, Neumayer HH. Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a meta-analysis. *Transplantation* 1997;63:386-392.
12. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, Lombardozi-Lane S, et al. Pediatric renal transplantation under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 1999;67:299-303.
13. Pascual M, Saidman S, Tolokoff-Rubin N, Williams WW, Mauiyyedi S, Duan JM, et al. Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1460-1464.
14. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group 2, 3. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation 1. *Transplantation* 1996;61:1029-1037.
15. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69:2405-2409.
16. Mota A. Sirolimus: a new option in transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:479-487.