

Evolución a corto plazo de los trasplantes renales con tiempo de isquemia fría prolongado

J. L. Gallego, J. Fernández, D. Sanz Guajardo, A. Martín Malo, R. Lauzurica, M. García, J. Botella *

Evolution of renal transplantations with prolonged cold ischemia times

We study the short-term evolution of 11 consecutive homografts, carried-out between February 1978 and February 1980 with cadaver kidneys from other hospitals and with prolonged cold ischemia times.

Six kidneys were from the France Transplant and five from Spain. All of them were perfused with Euro-Collins solution and kept in simple hypothermia.

The average warm ischemia time was $4,50 \pm 3,29$ minutes. The average cold ischemia time was $20,68 \pm 8,49$ hours.

When vascular anastomoses were finished, the 11 patients were given 250 cc of 20 % Mannitol, 5 of them received, moreover, 100 mg iv of furosemide.

Diuresis was immediate in 7 cases, more than 100 cc/hour and effective. No more Hemodialysis was necessary. The other four were oliguric in the postsurgery period, due to tubular necrosis. Nephrectomy of the graft by sepsis was carried out on one of these patients 35 days after surgery, when he started to recover renal function. The other three needed HD for a period of time between 7 and 14 days.

The average warm ischemia time was $5,5 \pm 3,69$ minutes in the 7 patients with immediate renal function and $2,75 \pm 1,55$ in the four patients with tubular necrosis. The average cold ischemia time was $17,79 \pm 8,60$ and $25,75 \pm 6,18$ hours respectively ($p < 0,05$).

The average creatinine in the ten patients with normal renal function a month after transplantation was $1,35 \pm 0,32$ mg %; no differences between groups were observed.

In summary, the cold ischemia time seems to have an influence on the apparition of Acute Tubular Necrosis in the immediate post-surgery period, but not on the long-term renal function.

Evolution des transplantations rénales avec des temps d'ischémie froide prolongés

On étudie l'évolution à court délai d'onze homogreffes consécutifs réalisés entre février 1978 et février 1980 avec des reins de cadavre qui procédés d'autres hôpitaux et avec des temps d'ischémie froide prolongés. Six reins provenaient de France-Transplantation et cinq de l'Espagne. Tous ont subi une perfusion de solution Euro-Collins et conservés par hypothermie simple.

Le temps moyen d'ischémie chaude a été de $4,50 \pm 3,29$ min. et d'ischémie froide $20,68 \pm 8,49$ h.

* Servicio de Nefrología. Clínica «Puerta de Hierro». Madrid.

Quand on a fini les sutures vasculaires, on a administré aux malades 250 cc. de Manitol au 20 % et cinq ont aussi reçu 100 mg iv de Furosemida.

Dans sept cas le diurèse a été immédiate, supérieure à 100 cc. à l'heure et efficace, ils n'ont pas eu besoin de H.D. Les autres quatre ont présenté oligurie pendant le postopératoire, qu'on a attribuée à nécrose tubulaire. On a réalisé à un des ces malades une néphrectomie du greffe par septicémie aux 35 jours de l'intervention, quand il commençait à récupérer la fonction rénale; les autres trois ont précisé H.D. pendant un temps qui a varié entre 7 et 14 jours.

Le temps moyen d'ischémie chaude a été de $5,5 \pm 3,69$ min. chez les sept malades avec la fonction rénale immédiate et de $2,75 \pm 1,55$ chez les quatre malades avec NT. Les temps moyens d'ischémie froide ont été de $17,79 \pm 8,60$ et $25,75 \pm 6,18$ heures respectivement ($p < 0,05$).

La moyenne de la Cr. chez les dix malades à qui fonctionnait un rein au mois de la transplantation, c'était de $1,35-0,32$ mg % et on n'a pas observé de différences entre les deux groupes.

En somme, le temps d'ischémie froide paraît exercer une influence sur l'apparition de nécrose tubulaire aiguë pendant le postopératoire immédiat, mais non sur la fonction rénale à un plus long délai.

Introducción

Los continuos avances en el campo de la histocompatibilidad, así como los numerosos problemas estratégicos planteados por la práctica del trasplante con riñones de cadáver, han propiciado la creación y desarrollo de organizaciones para el intercambio de órganos en busca del receptor más adecuado, y la conservación del riñón es un prerrequisito para este intercambio.

Inicialmente, se consiguió realizar trasplantes con función renal inmediata tras tiempos de isquemia fría de hasta 12 horas conservando el riñón por hipotermia simple externa (1).

En 1967, Belzer y cols. (2) introducen un nuevo método consistente en la perfusión pulsátil permanente del riñón con plasma crioprecipitado, lo que permitía mantenerlo viable hasta 24 horas o más.

En 1969, Collins y cols. (3) demuestran que

el tiempo de isquemia fría podía prolongarse si se perfunde el riñón con una solución de composición electrolítica similar a la del medio intracelular.

Aunque los resultados son contradictorios (4-13), hasta el momento actual ninguno de los dos métodos ha demostrado ser claramente superior al otro, al menos para tiempos de isquemia fría de hasta 20-24 horas, y ninguno de los dos permite esperar tanto como para hacer una selección del receptor basada en los antígenos del locus D.

En esta publicación, analizamos la evolución a corto plazo de los trasplantes renales realizados con riñones de cadáver procedentes de otros hospitales, perfundidos con solución Euro-Collins, conservados por hipotermia simple y con tiempos de isquemia fría prolongados.

Material y métodos

Entre febrero de 1978 y febrero de 1980 hemos realizado 11 trasplantes renales con dichas características (tabla I).

De los receptores, 9 eran varones y 2 mujeres. La causa de la insuficiencia renal era glomerulonefritis en 7, nefroangioesclerosis en 2 y nefropatía intersticial en otros 2.

La edad media de los receptores era de 39,4 años. La media del tiempo en hemodiálisis era de 55,82 meses. Todos, menos uno, habían recibido varias transfusiones (media: 7,64) y 8 de ellos habían presentado anticuerpos anti-HLA en algún momento.

En cuanto a los donantes, 10 eran varones y 1 mujer, con una edad media de 27,82 años. La causa de la muerte fue traumatismo craneoencefálico en 9 y accidente vasculocerebral agudo en 2. La medida del tiempo de isquemia caliente fue de 4,50 minutos.

Los riñones fueron perfundidos con solución Euro-Collins a 4° C, solución aceptada por France-Transplant en 1976 (14) y que es la solución C3 de Collins desprovista de magnesio, procaína y heparina (15), pero en la que se ha aumentado

TABLA II
Solución Euro-Collins

K	115 mEq/l
Na	10 "
Cl	15 "
CO ₃ H	10 "
PO ₄ H	85 "
PO ₄ H ₂	15 "
Glucosa	35 g/l
Osmolaridad	355 mOsm/l
pH a 20°C	7,33
pH a 4°C	7,20

la concentración de glucosa de 25 a 35 g/l para mantener la osmolaridad en 355 mOsm/l (tabla II).

El método de conservación y transporte es el adoptado por France-Transplant (fig. 1).

La media del tiempo de isquemia fría fue de 20,68 horas.

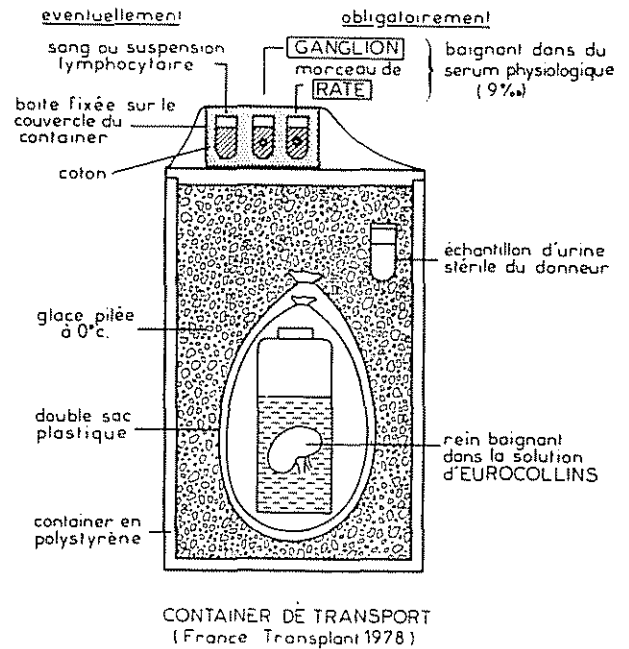


Fig. 1

TABLA I

		\bar{x}	DS	
Receptores	Edad	39,40	10,98	años
	Tiempo en H.D.P.	55,82	14,95	meses
	Transfusiones	7,64	5,75	unidades
Donantes	Edad	27,82	11,13	años
	Isquemia caliente	4,50	3,29	minutos
	Isquemia fría	20,68	8,49	horas

Resultados

En 7 de nuestros pacientes, lo que representa un 64 %, la diuresis fue inmediata y eficaz, no precisando más hemodiálisis. Los otros 4 presentaron fracaso renal agudo en el postoperatorio. A uno de éstos, se le realizó nefrectomía del injerto por sepsis incontrolable; los otros 3 precisaron hemodiálisis durante un período de tiempo que osciló entre 7 y 14 días.

Analizando correlaciones entre diversos datos y la función renal en el postoperatorio (tabla III), observamos que la edad media de los donantes en los 4 casos con fracaso renal agudo era de 34,5 años, mientras que en los 7 casos con función renal inmediata era de 24,9.

Con respecto al tiempo en hemodiálisis de los receptores, observamos que era mayor en el grupo con fracaso renal agudo que en el grupo con función renal inmediata, 70 y 47,43 meses respectivamente.

Otro hecho curioso, quizá relacionado con lo anterior, es que los 4 pacientes con fracaso renal agudo habían recibido más transfusiones de sangre que los otros 7 pacientes, 12,75 y 4,71 respectivamente.

La media del tiempo de isquemia caliente en el grupo con fracaso renal agudo era de 2,75 minutos y de 5,50 en los 7 pacientes con función renal inmediata.

La media del tiempo de isquemia fría en los 4 casos con fracaso renal agudo fue de 25,75 horas, mientras que en los 7 casos con función renal inmediata fue de 17,79.

La función renal al mes del trasplante fue independiente de que se desarrollara o no necrosis tubular aguda en el postoperatorio. Así, en los 3 pacientes del grupo con fracaso renal agudo que tenían riñón funcionando al mes, la media de la creatinina plasmática era de 1,13 mg %, mientras que en los otros 7 era de 1,44 mg %.

Discusión

La interpretación de los resultados de nuestra experiencia con homoinjertos realizados con

riñones de cadáver extraídos en otros hospitales y con tiempos de isquemia fría prolongados es difícil, debido, por una parte, al pequeño número de pacientes y, por otra, al gran número de factores que pueden influir en la aparición de fracaso renal agudo en el postoperatorio, algunos de ellos de importancia demostrada pero imposible de conocer muchas veces en cada caso concreto, como, por ejemplo, idoneidad del donante, manejo del mismo y calidad de la extracción.

Aunque la importancia de la edad del donante es indudable, ignoramos si lo sería tanto como indicaría nuestra casuística, en el sentido de que la incidencia de necrosis tubular aguda fuera significativamente menor con donantes de 20 a 30 años que con donantes de 30 a 40 años. Ignoramos, asimismo, si el tiempo en hemodiálisis de los receptores, significativamente mayor en nuestros pacientes del grupo con fracaso renal agudo, es realmente importante y, de ser así, cuál sería la explicación.

Con respecto al tiempo de isquemia caliente, vimos que la media en el grupo con fracaso renal agudo era menor que en el grupo con función renal inmediata. Pensamos que este hallazgo es casual, debido a la escasez de nuestra casuística, aunque también puede indicar que las variaciones del tiempo de isquemia caliente dentro de los límites que manejamos, inferior a 8 minutos en todos menos uno de los casos, no tienen importancia (16).

En nuestra experiencia, la media del tiempo de isquemia fría fue significativamente mayor en el grupo con fracaso renal agudo que en el grupo con función renal inmediata, 25,75 frente a 17,79 horas. Diversos estudios experimentales han demostrado la eficacia del método de conservación por hipotermia simple tras perfusión del riñón con una solución tipo intracelular para períodos de hasta 48 horas (17, 18). Existen incluso experiencias clínicas demostrando los buenos resultados tras períodos de conservación de hasta 30 horas, independientemente de que la isquemia fría fuera inferior o superior a 12 horas (8). Sin embargo, la mayoría de los auto-

TABLA III

	CON F.R.A.		SIN F.R.A.		p
	\bar{x}	DS	\bar{x}	DS	
Edad donante	34,50	12,23	24,90	9,22	0,025
Tiempo en H.D.P.	70,00	5,10	47,43	11,54	0,0005
Transfusiones	12,75	5,68	4,71	3,40	
Isquemia caliente	2,75	1,55	5,50	3,69	
Isquemia fría	25,75	6,18	17,79	8,60	0,025

res (6, 7, 12, 19, 20) aconsejan no sobrepasar las 20-24 horas de isquemia fría, y este tiempo debería ser tanto menor cuanto mayor fuera el tiempo de isquemia caliente.

En conclusión, pensamos que la perfusión del riñón con una solución tipo intracelular y la conservación subsiguiente por hipotermia simple constituyen un método sencillo, económico y práctico que permite disponer del tiempo suficiente para el intercambio de órganos entre zonas alejadas en busca del receptor más adecuado.

De todas formas, parece aconsejable no sobrepasar las 20-24 horas de isquemia fría, ya que tiempos más prolongados aumentan la incidencia de fracaso renal agudo.

Además del tiempo de isquemia fría, en la aparición de necrosis tubular aguda pueden influir también, entre otros factores, el tiempo en hemodiálisis del receptor y la edad del donante.

Resumen

Se estudia la evolución a corto plazo de 11 homoinjertos consecutivos realizados entre febrero de 1978 y febrero de 1980 con riñones de cadáver procedentes de otros hospitales y con tiempos de isquemia fría prolongados. Seis riñones procedían del France-Transplant y 5 de España. Todos fueron perfundidos con solución Euro-Collins y conservados por hipotermia simple.

La media del tiempo de isquemia caliente fue de $4,50 \pm 3,29$ min. La media del tiempo de isquemia fría fue de $20,68 \pm 8,49$ horas.

Al finalizar las suturas vasculares se les administraron a los 11 pacientes 250 cc de Manitol al 20 %; 5 de ellos recibieron además 100 mg iv de Furosemida.

En 7 casos, la diuresis fue inmediata, superior a 100 cc/hora y eficaz, no precisaron más HD. Los otros 4 presentaron oligoanuria en el postoperatorio, atribuida a necrosis tubular. A uno de éstos se le realizó nefrectomía del injerto por sepsis a los 35 días de la intervención, cuando comenzaba a recuperar la función renal; los otros 3 precisaron HD durante un período de tiempo que osciló entre 7 y 14 días.

La media del tiempo de isquemia caliente fue de $5,5 \pm 3,69$ min en los 7 pacientes con función renal inmediata y de $2,75 \pm 1,55$ en los 4 enfermos con necrosis tubular. Las medias del tiempo de isquemia fría fueron de $17,79 \pm 8,60$ y $25,75 \pm 6,18$ horas respectivamente ($p < 0,05$).

La media de la creatinina en los 10 enfermos con riñón funcionante al mes del trasplante era de $1,35 \pm 0,32$ mg %, no observándose diferencias entre ambos grupos.

En conclusión, el tiempo de isquemia fría pa-

rece influir sobre la aparición de necrosis tubular aguda en el postoperatorio inmediato, pero no sobre la función renal a más largo plazo.

Bibliografía

1. Fisher, E. F.; Copeland, Ch., y Fischer, B.: Correlation of ultrastructure and function following hypothermic preservation of canine kidneys. *Lab. Invest.*, 17, 99, 1967.
2. Belzer, F. O.; Ashby, B. S., y Dunphy, J. E.: 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet*, 2, 536, 1967.
3. Collins, G. M.; Bravo-Shugarman, M., y Terasaki, P. I.: Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours ice storage. *Lancet*, 2, 1219, 1969.
4. Opelz, G., y Terasaki, P. I.: Kidney preservation: Perfusion versus cold storage. *Transplant. Proc.*, 8, 121, 1976.
5. Opelz, G., y Terasaki, P. I.: Decreased transplant survival rate of shared and nonshared machine-preserved cadaver kidneys. *Transplant. Proc.*, 9, 1505, 1977.
6. Johnson, H. K.; Fleming, C.; Warner, H.; Von Schmittou, E.; Tallent, M.; Niblack, G., y Richie, R. E.: The relation of graft survival to preservation method and kidney sharing. *Transplant. Proc.*, 9, 1513, 1977.
7. Light, J. A.; Annable, C. A.; Spees, E. K.; Oakes, D. D.; Flye, M., y Reinmuth, B.: Comparison of long-term kidney survival following cold storage or pulsatile preservation. *Transplant. Proc.*, 9, 1517, 1977.
8. Kreis, H.; Noël, L. H.; Moreau, J. F., y Barbanel, C.: Biological, pathological and radiological studies of kidneys preserved in Collins solution. *Transplant. Proc.*, 9, 1611, 1977.
9. Cho, S. I.; Der Hagopian, R. P.; Krane, R. S., y Nabseth, D. O.: Regional organ preservation program in the New England area. *Surgery*, 75: 528, 1974.
10. Claes, G.; Blohme, I.; Gelin, L. E., y Heideman, M.: Organ preservation. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, suppl. 38, 29, 1976.
11. Burlison, R. L., y Marberger, P. D.: Kidney preservation. Perfusion vs. cold storage. *Dialysis and Transplantation*, 7, 1211, 1978.
12. Freier, D. T.: The role of preservation in renal transplantation: A comparison of methods. *Dialysis and Transplantation*, 8, 794, 1979.
13. Marshall, V. C.; Ross, H., y Scott, D. F.: Preservation of cadaver renal allografts: Comparison of ice storage and machine perfusion. *Med. J. Aust.*, 2, 353, 1977.
14. France-Transplant, Rapport Annuel, 1976.
15. Watkins, G. M.; Prentiss, N. A., y Couch, N. P.: Successful 24-hour kidney preservation with simplified hyperosmolar hyperkalemic perfusate. *Transplant. Proc.*, 3, 612, 1971.
16. Grundmann, R.; Bischoff, A.; Albrod, A., y Pichlmaier, H.: Canine kidney perfusion after various warm ischaemic periods. En Pegg, D. E., y Jacobsen, I. A.: «Organ preservation. II», Churchill Livingstone. London, 1979, p. 33.
17. Halasz, N. A., y Collins, G. M.: 48-hours kidney preservation: a comparison of flushing and ice storage with perfusion. *Arch. Surg.*, 111, 175, 1976.
18. Hardie, I. R.; Balderson, G.; Hamlyn, L.; McKay,

- D., y Clunie, G.: Extended ice storage of canine kidneys using hyperosmolar Collins' solution. *Transplantation*, 23, 282, 1977.
19. Hardie, I. R. Balderson, G. A.; Hartley, L. C. J., y Clunie, G. J. A.: Ice storage of human cadaveric kidneys: function of 276 kidneys stored after flushing with Collins' solution. En Pegg, D. E., y Jacobsen, I. A.: «Organ preservation. II», Churchill Livingstone. London, 1979, p. 122.
20. Collins, G. M., y Halasz, N. A.: Clinical comparison of methods for cadaveric kidney preservation. *J. Surg. Res.*, 24, 396, 1978.