

Predicción de sobrevida del injerto a corto y largo plazo mediante el uso de índices gamagráficos en receptores de trasplante renal

Graft's survival prediction at short and medium term using gamagraphic indexes in renal transplant receptors

LUZ MARITZA PABÓN, JUAN CARLOS ROJAS, ELIANA MANZI, MARISOL BADIÉL, LILIANA MESA, GILBERTO CASTILLO • CALI

Resumen

En la sobrevida del injerto renal intervienen factores identificados desde la evaluación pre trasplante y las variables del posoperatorio temprano con las que se ha logrado establecer opciones de manejo médico que ayudan a mejorar la sobrevida a corto y largo plazo. En este trabajo se incluyen además dos índices gamagráficos como predictores de sobrevida, la escala de injuria tubular TISS (del inglés *tubular injury severity scores*) y el índice de extracción renal (R20/3).

Objetivos: determinar la predicción del TISS y el R20/3 en la sobrevida del injerto a seis meses y un año

Sitio: Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia.

Diseño estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva.

Material y métodos: se revisaron las gamagrafías renal ^{99m}Tc -Mag3 hechas a los receptores renales en la primera semana postrasplante. Se registraron los índices de TISS y el R20/3. Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes obteniendo información demográfica, tiempo de isquemia del órgano, resultados de las biopsias, presencia de rechazo agudo y la evolución de los pacientes. Se realizó análisis estadístico univariado inicial y posteriormente se realizó análisis multivariado y análisis de sobrevida con el programa STATA 5.0

Resultados: de un total de 111 estudios se seleccionaron 53 de ellos realizados en la primera semana postrasplante. La edad promedio de los pacientes fue 41.4 años (18 a 71) y el 45% fueron mujeres. El 87% de los injertos provenían de donante cadáver. El promedio de tiempo de seguimiento fue 15 meses. Se presentó pérdida del injerto en 17 de 53 (32%). En el análisis univariado se encontraron como factores asociados a la pérdida del injerto: rechazo agudo, necrosis tubular aguda, TISS, tiempo de isquemia mayor de 18 horas y R20/3 mayor de 1.57. Sin embargo, al realizar análisis multivariado, regresión logística y análisis proporcional de COX se encuentra como predictor independiente el TISS (RH = 2.28 IC: 1.1 – 4.8; OR = 2.67 IC: 1.02 – 2.67; $p < 0.05$). Discriminando el grado de TISS, la sobrevida a 1, 6 y 12 meses fue: TISS 1 100%, TISS 2-4: 87%, 77% y 73% y para TISS 5-6 22% y 0%. El índice R20/3 fue afectado por el tiempo de isquemia y no sirvió como predictor.

Conclusiones: el mejor índice gamagráfico para predecir la sobrevida del injerto a corto y largo plazo fue el TISS. El grado 1 y el grado 5-6 discriminaron muy bien el pronóstico de la sobrevida del injerto. El índice R20/3 está muy afectado por otras variables e individualmente no fue útil en predecir la sobrevida, para los receptores con TISS grados 2-4 se requeriría otro método diagnóstico complementario (posiblemente biopsia) para definir mejor el pronóstico (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 45-49).

Palabras clave: trasplante renal, índices gamagraficos en trasplante renal, pronóstico de trasplante renal, MAG3.

Dres. Luz Maritza Pabón, Juan Carlos Rojas, Eliana Manzi, Marisol Badiel, Liliana Mesa y Gilberto Castillo: Unidad de Medicina Nuclear, Unidad de Trasplantes. Fundación Clínica Valle del Lili. Cali – Valle, Colombia.
Correspondencia Dra. Luz Maritza Pabón: Carrera 98A No. 18-49. Fundación Clínica Valle del Lili. Cali – Valle, Colombia.
e-mail: mpabon@fcvl.org
Recibido: 11/05/05. Aceptado: 23/05/05

Abstract

In the survival of renal grafts there are some factors that play a role and that are identified during pre transplant assessment and the early post operative variables with which medical management options have been established to improve short and long term survival. This work includes also two gamagraphic indexes as survival predictors, the tubular injury scale TISS and renal extraction index (R20/3).

Objectives: determine TISS and R20/3 prediction value in graft's survival at six months and one year.

Site: Fundación Clínica Valle de Lili, Cali, Colombia

Design: observational study of retrospective cohort.

Materials and methods: 99mTc-Mag3 Renal scanners of renal receptors were reviewed the first week after transplant. TISS indexes and R20/3 were recorded. Clinical histories of those patients were also reviewed obtaining demographic information, organ's time of ischemia, biopsies' results, presence of acute rejections and patients' evolution. A one variance statistical analysis was made as well as survival analysis with STATA 5.0 and later on, multi-variance and survival analysis were made with the following results: 53 out of 111 studies were selected in the first week after transplant. Patients' mean age was 41.4 years (18 to 71), and 45% were women. 87% of the grafts were from cadaver donors. The average follow up time was 15 months. 17 out of 53 had graft loss. In the one variance analysis the following factors were associated with graft loss: acute rejection, acute tubular necrosis, TISS, time of ischemia for more than 18 hours and R20/3 of more than 1.57.

However, when the multi analysis, logistics regression and COX proportional analysis were performed, TISS was found to be an independent predictor (RH=2.28, IC: 1.1 – 4.8; OR 2.67 – 48; OR = 2.67 IC 1.02; P<0.05). Discriminating the degree of TISS, survival at 1, 6 and 12 months was: TISS 1, 100% TISS 2-4, 87%, 77% AND 73%, and for TISS 5-6, 22%, AND 0%. The R20/3 index was affected by the time of ischemia and was not useful as predictor.

Conclusions: the best scanner index to predict short and long term graft's survival was TISS. Grade 1 and grades 5-6 discriminated very well the graft's survival prognosis. R20/3 index is very much affected by other variables and, by itself, was not useful in predicting survival for receptors with TISS grades 2-4 and additional diagnostic method (eventually biopsy) would be required, to better define the prognosis. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 45-49*)

Key words: renal transplant, gamagraphic indexes in renal transplant, prognosis in renal transplant, MAG3.

Introducción

La función del injerto renal postrasplante se ha clasificado en dos grupos básicos: aquellos que presentan una función inmediata IGF (del inglés *immediate graft function*), y los que presentan una función retardada del injerto DGF (del inglés *delayed graft function*) caracterizada por el requerimiento de diálisis en la primera semana postrasplante. No obstante, existen otros casos en los que hay una disfunción leve que no requiere soporte dialítico SGF (del inglés *slow graft function*), puede aumentarse el riesgo de rechazo agudo temprano y afectar la evolución del injerto a largo plazo. Entre los factores de riesgo asociados tanto a DGF como a SGF están la edad del donante y el tiempo de isquemia en frío. La presencia de alguna de estas dos entidades puede tener un impacto negativo en la sobrevida del injerto a largo plazo (1, 2).

Es conocido que la sobrevida del injerto renal es un evento multifactorial en el que influyen factores como el tipo de donante, el tratamiento inmunosupresor y presencia de rechazo agudo temprano (3). Se ha planteado que la presencia de factores de riesgo inmunológico pueden orientar un pronóstico de sobrevida del injerto a corto plazo (4).

La evaluación de la función renal mediante procedimientos diagnósticos no invasivos ha permitido el manejo de pacientes con sospecha o diagnóstico de SGF o DGF. El papel principal de la gamagrafía renal con MAG3 (Mercapto acetiltriglicina) ha sido el monitoreo de la función posterior a la cirugía y determinar la etiología de la disfunción cuando ésta se presenta (5-14). Se ha postulado que la gamagrafía con MAG 3 es útil, no sólo en el diagnóstico y evaluación de la disfunción posterior al trasplante, sino, y tal vez más importante, como pronóstico capaz de predecir la evolución de los injertos (15-18).

El pronóstico establecido a través del MAG3 se basa en la capacidad del nefrón de aclarar, desde el torrente sanguíneo y concentrar el trazador. Para que este proceso se produzca es necesario que se presenten condiciones como: perfusión conservada, tejido renal viable y función celular adecuada.

En un análisis preliminar evaluamos pronóstico del injerto en la fase temprana posoperatoria (16), y reportes posteriores a este trabajo mencionan que índices gamagrafícos como MUC10 (de inglés *MAG3 uptake capacity in the first 10 min*) (capacidad de captación 10 min) y R20/3 sirven como pronóstico de sobrevida a largo plazo (16-18).

El objetivo de este estudio fue determinar el valor pronóstico en la sobrevida del injerto renal a seis meses y un año mediante la determinación de la captación cortical aplicando la escala de injuria tubular (TISS) y el índice de extracción renal R20/3, los cuales se detallan más adelante.

Material y métodos

Población estudiada

Entre enero 1 de 1997 y junio 30 de 2002 se realizaron 342 trasplantes renales 123 (36%) donante vivo (dv) y 219 (64%) donante cadaverico (DC) en la Fundación Clínica Valle del Lili, 111 pacientes requirieron estudios gamagráficos con MAG3 con 99mTc. Para el análisis se incluyeron receptores mayores de 15 años, con diagnóstico de SGF, gammagrafía renal realizada en las primeras dos semanas postrasplante y con seguimiento hasta la fecha de pérdida del injerto, muerte o término del período de observación. Se excluyeron los receptores con diagnóstico de urinoma o linfocoele. El desenlace analizado fue pérdida del injerto o muerte durante el primer año postrasplante.

Protocolo de adquisición MAG3. Los estudios se adquirieron en gamacámaras Siemens (Orbiter/Diacam) con computador integrado. Posterior a la administración de 111 MBq (3 mCi) de 99mTc-MAG3 se realizó el estudio dinámico secuencial en proyección anterior sobre pelvis, la adquisición se dividió en tres fases: 1) fase de perfusión con imágenes cada tres segundos durante un minuto, en esta fase se realiza el cálculo del tiempo aorto/renal y el índice de Hilson (V.N hasta 150), 2) fase cortical (FC) con imágenes cada 15 segundos por cuatro minutos, en esta fase se calculan los tiempos de máxima concentración, (V.N hasta 5 seg), el índice R20/3 (v.N hasta 0.8) y escala de TISS (75 segundos a partir del primer minuto) y 3) fase de eliminación con imágenes cada minuto hasta completar 30 minutos, en esta fase se evalúa el componente obstructivo y se completa el cálculo del índice R 20/3.

Índices gamagráficos para evaluar pronóstico

El índice R 20/3 se evaluó determinando el número de cuentas radiactivas en el minuto 20 y en el minuto tres, considerándose valores normales para riñones trasplantados menores o iguales a 0.8 (9); con buen pronóstico de sobrevida se ha determinado valores menores a 1.4 (17).

La escala de injuria tubular evaluó la captación del riñón comparado con el fondo corporal (BKG) y vasos iliacos en una imagen sumatoria desde el minuto 1 al minuto 2.25 (2 minutos 15 segundos; rango de 75 segundos) de adquisición del estudio de acuerdo a la escala de TISS descrita por Tulchinsky (15) (Figura 1). La Tabla 1 describe la asignación de los valores del TISS.

Análisis estadísticos

Se presentan medidas de resumen en forma de promedios y proporciones para las variables descriptivas de la población estudiada. Inicialmente se obtuvieron curvas de

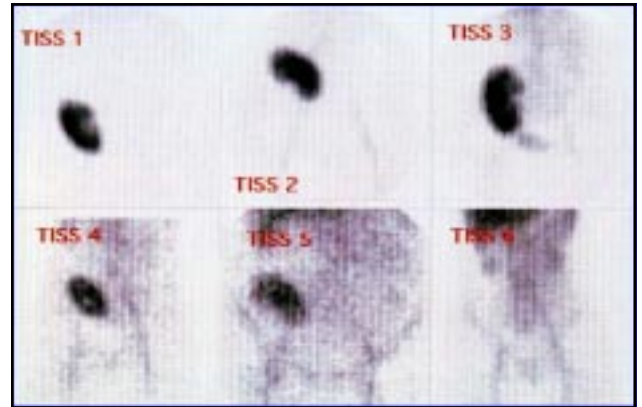


Figura 1. Escala de injuria tubular (TISS) (Tomado Tulchinsky. J. Nucl. Med 1997).

Tabla 1. Escala de injuria tubular (TISS)

TISS	ASPECTO GAMAGRÁFICO
1	Actividad vascular o de fondo corporal (BKG) no significativa (NORMAL).
2	Leve actividad vascular; no BKG.
3	Leve / moderada actividad de BKG; captación renal significativamente mayor que la actividad de vasos iliacos.
4	Moderada actividad de BKG; captación renal cerca o ligeramente mayor que la actividad de vasos iliacos.
5	Marcada actividad de BKG; captación renal menor que la actividad de vasos iliacos pero mayor que la actividad de BKG.
6	Marcada actividad de BKG; captación renal menor que la actividad de BKG (defecto fotopénico)

sobrevida utilizando el método Kaplan-Meyer para cada valor de TISS y valores de R20/3 mayores o menores de 1.4 y 1.57 (comparando con logrank test) y posteriormente análisis multivariado con regresión de COX, utilizando simultáneamente regresión logística para identificar el verdadero valor pronóstico del TISS. Se consideraron como valores significativos de $p < 0.05$.

La escala de injuria tubular (Escala de TISS) y el índice de extracción renal (R 20/3) se utilizaron para la evaluación de sobrevida del injerto a los 6 y 12 meses postrasplante. Los datos fueron analizados en STATA 5.0.

Resultados

Un total 53 receptores de trasplante renal cumplieron los criterios de inclusión para el análisis. La mayoría de los receptores fueron hombres. El seguimiento promedio fue 15.4 meses. Fue más frecuente encontrar el índice TISS 3 (28%) y el R20/3 >1.4 (60.5%) (Tabla 2).

Se presentó pérdida del injerto en 17 de 53 (32%) receptores. De acuerdo con el grado del TISS la sobrevida a 6 y 12 meses fue de 100% para TISS 1; 77% y 73% para TISS entre 2 y 4 respectivamente, y 0% para TISS 5 y 6 ($p =$

0.0001) (Figura 2). Un índice R20/3 mayor a 1.57 mostró una supervivencia a 6 y 12 meses de 53% y 47% respectivamente versus 87% y 81% cuando fue menor 1.57 (p = 0.0008) (Figura 3).

En el análisis univariado se encontraron como factores asociados a la pérdida del injerto: rechazo agudo, necrosis tubular aguda, TISS, tiempo de isquemia mayor de 18 horas y R20/3 mayor de 1.57. Sin embargo, al realizar análisis multivariado con regresión de COX, se encontró que tener un valor de TISS mayor o igual a cinco es de mal pronóstico para supervivencia a seis meses, dando un riesgo de pérdida del injerto de 2.28 veces el riesgo de tener un TISS menor o igual a cuatro (RH = 2.28 IC: 1.1 – 4.8) (Tabla 3). Paralelamente se calculó el OR usando regresión logística e igualmente el TISS mayor de cinco mostró un riesgo de pérdida del injerto mayor (OR = 2.67 IC: 1.02 – 2.67). El

índice R20/3 fue afectado por el tiempo de isquemia y no sirvió como predictor.

Discusión

Cuando se presenta la disfunción del injerto, una de las preguntas más críticas es acerca de la etiología de la disfunción. Inicialmente el renograma fue considerado como un instrumento de monitoreo del trasplante renal en el posoperatorio, como un marcador de daño isquémico, relacionado con el tiempo de isquemia renal, el tipo de donante, la edad del donante y del receptor (15-18).

Algunos centros incluyen dentro de los protocolos de trasplante la realización de procedimientos no invasivos en el período inmediato a éste; sin embargo, el alto costo de los estudios limita esta rutina. Cuando existen factores que puedan influir en la adecuada evolución del injerto (quirúrgicos, estado del injerto, hipotensión, etc.) estos pacientes podrían beneficiarse de un estudio basal con MAG3, capaz de predecir el resultado final.

Hasta ahora se ha centrado la atención en la utilidad diagnóstica de los métodos que permiten evaluar los trasplantes renales (6, 9, 14), ya se ha establecido que un renograma normal excluye problemas clínicos con alto grado de certeza (2, 8, 11-13). La gamagrafía renal con 99mTc además de realizar el diagnóstico, facilita el monitoreo con estudios consecutivos, y aporta información

Tabla 2. Características de los receptores con SGF en la primera semana posttrasplante renal.

Característica	Valor (n = 53)
Edad promedio ± DE(años) (Rango)	41.4 ±15.4 (18 a 71)
Género (% hombres)	55
Tipo donante, n (%)	
Cadáver	46 (87)
Vivo	7 (13)
Isquemia en frío promedio ± DE (horas)	18.3 ±9
Rechazo agudo* (%)	18
Necrosis Tubular Aguda (NTA)* %	75
NTA – MAG3 (%)	81
Seguimiento promedio ± DE (meses)	15.4 ±
TISS, n (%)	
1	4 (7.5)
2	17 (32)
3	15 (28)
4	8 (15)
5	5 (10)
6	4 (7.5)
R20/3, n (%)	
< 0.8	4 (7.5)
0.81 – 1.4	17 (32)
>1.4	32 (60.5)

*Diagnosticado por biopsia, n=28

Tabla 3. Factores asociados a la pérdida del injerto.

Factor de riesgo	RR	p	RH	p
Rechazo agudo*	2.29	0.19	1.3	0.70
NTA>25%*	4.1	0.004	1.9	0.28
NTA>50%*	9.6	0.000	1.98	0.33
Isquemia en frío >18 horas	5.36	0.010	2.9	0.13
TISS > 5	49	0.000	8.4	0.005
R20/3 > 1.57	1.49	0.016	1.3	0.16

*Diagnosticado por biopsia

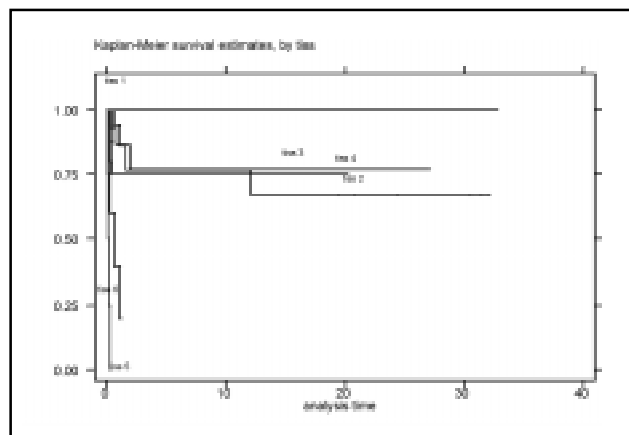


Figura 2. Curvas de supervivencia del injerto renal de acuerdo con el índice TISS, p<0.0001.

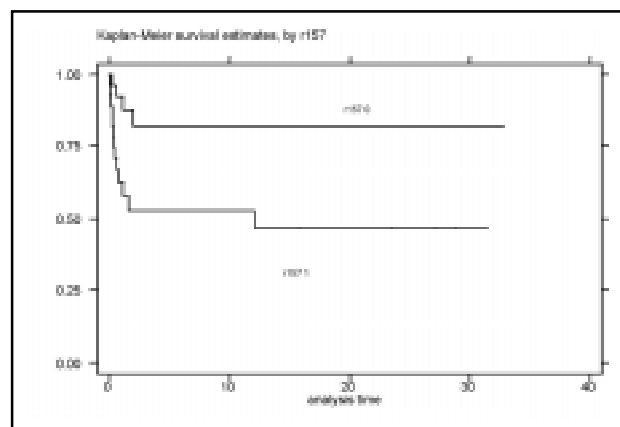


Figura 3. Curvas de supervivencia del injerto renal de acuerdo con el índice R20/3, p=0.0008.

pronóstica confiable; sin embargo, en la capacidad de establecer el pronóstico es donde la gamagrafía renal con MAG3 gana relevancia, aunque este último aspecto esté menos conocido y estudiado (15-18).

El pronóstico está relacionado con la capacidad de concentración, independiente de la eliminación, puesto que ésta indica la integridad del nefrón.

En el presente trabajo evaluamos la escala de TISS para sobrevida a seis meses y un año, encontramos que TISS 1 asegura sobrevida del injerto, no es conclusivo en los TISS 2-4 requiriendo en estos casos estudios complementarios como biopsia y en los TISS 5 - 6 el pronóstico es definitivamente sombrío. Previamente Tulchinsky y colaboradores describieron que el TISS sirve como pronóstico de sobrevida del injerto en etapas tempranas postrasplante (15), y que fueron correlacionados en un trabajo propio en 20 de nuestros pacientes (16).

Rusell y colaboradores (17) en el año 2000 publicaron acerca de la sobrevida en pacientes trasplantados de acuerdo con el índice de extracción renal (R 20/ 3). El R 20/3 ha sido utilizado en el diagnóstico de necrosis tubular aguda, en la revisión de Rusell y cols describen pérdida del injerto cuando el índice es mayor o igual a 1.40, punto de corte crítico para la cohorte estudiada; sin embargo, no se consideraron algunos factores que influyen de manera importante en la sobrevida del injerto, como tiempo de isquemia renal, tipo de donante, etc.; en el presente reporte se consideraron todos estos factores, y se encontró que el R 20/3 no aporta pronóstico.

Con los estudios de MAG 3 se estaría en capacidad de predecir la evolución de la función en los riñones trasplantados, información de gran importancia en virtud del cual se podrían realizar cambios en el manejo clínico, por ejemplo: si no se espera recuperación de la función podrían tomarse decisiones como la suspensión de la inmunosupresión (disminuyendo costos y toxicidad) o incluso el retiro del injerto; en el caso contrario: al predecir un buen pronóstico, se estaría autorizado a optimizar e incluso cambiar el manejo clínico. Estas características convierten a la gamagrafía renal con MAG 3 y la evaluación pronóstica mediante la escala de injuria tubular (TISS) en un estudio costo/efectivo en la evaluación de pacientes con trasplante renal.

En conclusión, el mejor índice gamagráfico para predecir la sobrevida del injerto a 6 y 12 meses fue el TISS,

donde el grado 1 y el grado 5-6 discriminaron muy bien el pronóstico de la sobrevida del injerto. El índice R20/3 está muy afectado por otras variables e individualmente no fue útil en predecir la sobrevida. Para los receptores con TISS grados 2-4 se requeriría control gamagráfico y biopsia secuencial.

Referencias

1. **Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gillingham K, Payne WD & Matas AJ.** Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis. *Clinical Transplantation* 2002; **16**:425-9.
2. **Hetzl GR, Klein B, Brause M, Westhoff A, Willers R, Sandmann W, Grabensee B.** Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. *Transpl Int* 2002; **12**: 10-6
3. **Siddiqui Nauman, McBride, Mauren A, Hariharan Sundaram.** Similar risk profiles for post-transplant renal dysfunction and long-term failure: UNOS/OPTN database analysis. *Kidney International* 2004; **65**: 1906-13.
4. **Doxiadis IIN, Smits JMA, Schreuder GMTh, Persijn GG, van Houwelingen HC, van Rood JJ, Claas FHJ.** Association between specific HLA combinations and probability of kidney allograft loss: the taboo concept. *Lancet* 1996; **348**: 850-3.
5. **Eshima D, Taylor A.** Technetium - 99 (99mTc) Mercaptoacetyltriglycine: Update on the New 99mTc Renal Tubular Function Agent. *Sem Nucl Med* 1992; **XXII** : 61-73.
6. **Ashj, Desouza M, Peteres M, et al.** Quantitative assessment of blood flow in recipients of renal transplants. *J Nucl Med* 1990; **31**:580-5.
7. **Hilson AJW, Maisey MN, Brown CB, et al.** Dynamic Renal Transplant imaging with Tc-99m DTPA (Sn) supplemented by a transplant perfusion index in the management of renal transplants. *J Nucl Med* 1978; **19**:994-1000.
8. **Bajén MT, Puchal R, González A, Grinyó JM, Castela A, Mora J, Comin JM.** MAG 3 Renogram Deconvolution in Kidney Transplantation: Utility of the Measurement of Initial Tracer Uptake. *JNM* 1997; **38**: 1295-9.
9. **Yi Li, Russell Ch, Palmer-Lawrence J, Dubovsky E.** Quantitation of renal parenchymal retention of Technetium - 99m- MAG3 in Renal Transplants. *J Nucl Med* 1994; **35**: 846-50.
10. **Russell ChD, Dubovsky EV, Taylor AT, Jr.** Prediction of Urinary Excretion of Technetium-99m-MAG 3. *J Nucl Med* 1998; **39**: 1257-9
11. **Dubosky EV, Russell ChD, Erbas B.** Radionuclide Evaluation of Renal Transplants. *Sem Nucl Med* 1995; **XXV**: 49-59.
12. **Dubosky EV, Russell ChD, Bischof-Delaloye A, Bubeck B, Chaiwatanarat T, Hilson A, Rutland M, Oei HY, Sfakianakis G, Taylor A Jr.** Report of the Radionuclides in Nephrology Committee on Evaluation of Transplant. *Seminars in Nuclear Medicine* 1999; **XXIX**:175-88.
13. **Sfakianakis GN, Vuong H, Tapia E, et al.** A Comprehensive Technique for the Evaluation of Renal Transplants with MAG3. *J Nucl Med* 1997; **38**: 296P.
14. **Heaf JG, Iversen J.** Uses and limitations of renal scintigraphy in renal transplantation monitoring. *Eur J Nucl Med* 2000; **27**: 871-9.
15. **Tulchinsky M, Dietrich TJ, Eggl DF, Yang HC.** Technetium - 99m- Mag3 Scintigraphy in Acute Renal Failure after Transplantation : A marker of Viability and Prognosis. *J Nucl Med* 1997; **38**: 475-8
16. **Pabón LM, Paez D, Rosso F.** Utilidad de la gamagrafía renal con Mag 3 en la evaluación posterior al trasplante. *Alasbim Journal* enero 2000.
17. **Russell Ch, Yang H, et al.** Prediction of renal transplant survival from early postoperative radioisotope studies. *J Nucl Med* 2000; **41**: 1332-6.
18. **Stevens H, Klerk J, Mertens J.R, Rijk P, Hené R.** Quantitative baseline renography 48 hours after renal transplantation predicts long-term graft survival. *Eur J Nucl Med* 2001; **28** : 1677-81.