

## **Evaluación de la función renal al año postrasplante como factor de sobrevida del injerto renal a 5 años**

**Nelson Fabrizio Fernández Loza**, C.I. 84.402.541. Sexo: Masculino, E-mail: [fabri\\_fer@hotmail.com](mailto:fabri_fer@hotmail.com). Telf: 0412-7482706/0212-4421456. Dirección: Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Nefrología

### **RESUMEN**

**Problema:** La función renal al año postrasplante como factor de sobrevida, y otros factores como género, tipo de trasplante, diabetes, hipertensión, presencia de rechazo agudo e inmunosupresión influyen en el deterioro o pérdida del injerto a 5 años. **Métodos:** Estudio tipo cohorte retrospectivo. Se incluyó todos los pacientes trasplantados de enero de 1974 a diciembre del 2005. **Resultados:** De un total de 269 pacientes, 36 pacientes (13,3%) tuvieron una creatinina al año  $> 1,5$  mg/dL. Se evidenció un deterioro de la función renal a 5 años del 32,5% en el grupo  $> 1,5$  mg/dL frente a 15,3% del grupo que tenía la creatinina  $\leq 1,5$  mg/dL ( $p = 0,05$ ). El grupo con creatinina  $> 1,5$  mg/dL y que cursó con rechazo agudo tiene un riesgo relativo de 4,9 y 25,3 respectivamente para pérdida del injerto en relación al grupo con creatinina  $\leq 1,5$  mg/dL, siendo este otro factor importante para deterioro o pérdida del injerto ( $p \leq 0,05$ ). **Conclusiones:** La creatinina sérica  $> 1,5$  mg/dL al año postrasplante, puede ser utilizada como un predictor de sobrevida del injerto a largo plazo, y para el deterioro de la función renal.

**Palabras clave:** Trasplante renal, función renal, sobrevida, pérdida del injerto, deterioro del injerto

### **ABSTRACT**

**Problem:** Renal function post-transplant year survival factor, and other factors such as gender, type of transplant, diabetes, hypertension, presence of acute rejection and immunosuppression influence the deterioration of graft loss at 5 years. **Methods:** A retrospective cohort study. We included all patients transplanted from January 1974 to December 2005. **Results:** Of a total of 269 patients, 36 patients (13.3%) had at year creatinine  $> 1.5$  mg/dL. It showed a deterioration of renal function at 5 years of 32.5% in the  $> 1.5$  mg/dL group vs 15.3% of the group with creatinine  $\leq 1.5$  mg / dL ( $p \leq 0,05$ ). The group with creatinine  $> 1.5$  mg/dL and that progressed to acute rejection has a relative risk of 4.9 and 25.3 respectively for graft loss compared to the group with creatinine  $\leq 1.5$  mg / dL and this another important factor for deterioration or graft loss ( $p \leq 0.05$ ). **Conclusions:** Serum creatinine  $> 1.5$  mg/dL at year after transplantation, can be used as a predictor of graft survival in the long term, and to the deterioration of renal function.

**Keywords:** renal transplantation, renal function, survival, graft loss, deterioration of graft

## **INTRODUCCIÓN**

El trasplante renal sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal; esta terapia ha sido demostrado ser superior al tratamiento de diálisis con respecto al crecimiento longitudinal y la mortalidad en general, y a través de los años se ha podido mejorar la sobrevida del injerto a corto plazo con el advenimiento de los nuevos inmunosupresores, sin embargo la sobrevida a largo plazo sigue siendo un reto en vista de los múltiples factores de riesgo que inciden en la función renal.

Lo inevitable es la pérdida del injerto a largo plazo, y se debe principalmente al desarrollo de la nefropatía crónica del injerto que es accionado por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Son varios factores de riesgo que influyen en la pérdida del injerto renal los cuales se han identificado en los niños y adultos.

En vista de estos hallazgos, se ha tratado de encontrar un marcador pronóstico para medir esta sobrevida a largo plazo, encontrando en varios estudios, que la creatinina sérica al año postrasplante es un factor pronóstico para determinar la sobrevida a 5 años.<sup>1</sup>

### **Planteamiento del problema.**

A pesar de que la sobrevida del injerto al año ha mejorado considerablemente, la sobrevida a largo plazo sigue siendo insatisfactoria y la tasa de pérdida del injerto después del trasplante más allá de un año no ha mejorado considerablemente desde la era pre-ciclosporina. La función renal durante el primer año del trasplante es un factor importante que influye en la sobrevida del injerto.

Un análisis de la UNOS (United Network for Organ Sharing), confirmó que la sobrevida del injerto renal a largo plazo ha mejorado desde 1988 a 1996<sup>2</sup>. En un estudio retrospectivo en 105.742 pacientes trasplantados renales en los EE.UU. entre 1988 y 1998, la función renal evaluada sobre la base de los niveles séricos de creatinina a los 6 meses y 1 año después del trasplante mostró que había una relación clara entre la concentración sérica de creatinina, tanto en los puntos temporales y la sobrevida del injerto a los 5 años. En dicho estudio se concluyó que los procesos que ocurren dentro del primer año del trasplante (pérdida del injerto o deterioro de la función renal) son fundamentales para determinar la sobrevida del

injerto. Los niveles de creatinina en suero y sus modificaciones entre 6 y 12 meses se pueden utilizar como marcador para predecir la función renal, y a largo plazo la sobrevida del injerto renal. Muchos factores de riesgo conocidos influyen en la sobrevida del injerto a largo plazo, entre estos se incluyen: la edad del donante, la raza, la presencia de diabetes, la función del injerto (función retardada o función inmediata del injerto), HLA coincidente, y episodios de rechazo agudo<sup>2-5</sup>. La función renal durante el primer año del trasplante, también se ha reportado como un factor importante que influye en la sobrevida del injerto<sup>4-5</sup>

A corto plazo la sobrevida del injerto renal ha mejorado significativamente en los últimas dos décadas, de manera que el primer año la tasa de sobrevida de los injertos de donante vivo es ahora del 94% y la tasa para los injertos de donantes de cadáver es de aproximadamente 88%<sup>6</sup>.

La pérdida a largo plazo de los injertos por nefropatía crónica del injerto, junto con la escasez de donantes de órganos, proporciona una fuerte motivación para investigar los factores que afectan los resultados a largo plazo de los injertos funcionales.

La nueva era de fármacos inmunosupresores ha dado lugar a una disminución significativa en la incidencia de episodios de rechazo agudo después del trasplante renal. Sin embargo, la tasa anual de pérdida del injerto, aunque menor que la observada en años anteriores, sigue siendo relativamente alta, alcanzando el 5% en algunas series<sup>7</sup>. La forma recomendada para medir la función renal es a través de la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) siendo comúnmente usados la fórmula de Cockcroft – Gault<sup>8</sup>, el MDRD<sup>9</sup>, y la ecuación de Nankivell.

### **Importancia y justificación.**

Una de las opciones de terapia de reemplazo renal que se brinda en nuestra institución es el trasplante renal, por lo que la evaluación de la función renal en cada consulta es algo primordial en el paciente trasplantado; el programa de trasplante renal del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” se inició desde el año 1974 siendo el número de trasplantados hasta diciembre del 2010 de 902 pacientes, de los cuales 571 son de vivo y 331 son de cadáver.

Evaluar el deterioro de la función renal o la pérdida del injerto en el paciente trasplantado es de alguna manera una forma de evaluar el comportamiento funcional a través del tiempo. De igual manera se tomó como punto importante la creatinina al año de trasplantado el cual nos ayuda a determinar el pronóstico de la función renal a 5 años para pérdida o deterioro de la función del injerto.

El siguiente trabajo está encaminado a la evaluación de la función renal del paciente trasplantado, así como el de buscar factores pronósticos que influyan en su deterioro durante el primer año postrasplante

### **Antecedentes.**

Los trasplantes aparecen cuando la humanidad descubre la agricultura, en el periodo de la piedra pulimentada. En aquel momento se originó el cultivo de las plantas y junto con este los hombres empezaron a trasplantar, es decir a llevar las plantas desde el sitio en que están arraigadas a otro lugar. La historia temprana del trasplante de órganos ha sido relacionada con los anhelos de la longevidad del ser humano. En el siglo II A.C, los cirujanos chinos Hua T, O y Pien Chiso; aparentemente trasplantaron una variedad de órganos y tejidos. El reporte más antiguo que se tiene conocimiento de injertos pediculados autólogos; de frente, cuello y mejilla para tratar las mutilaciones de la nariz, del oído y del labio, se encuentran en el libro de texto de sánscrito de la India, el *Sushruta Shamhita*.

Las razones que movían a los pioneros de esta técnica (trasplante) se basaban en la rapidez de los avances de la cirugía tanto clínica como experimental quedando como desafío mayor la puesta a punto de la anastomosis vascular. El estreno en esta técnica conllevó la práctica de los primeros ensayos en el campo del trasplante. En aquel momento en Europa había varios centros de prestigio entre los que sobresalían Viena, Bucarest y Lyon. El primer experimento con éxito fue realizado por Ullman en 1902 que llevó a cabo un autotrasplante de un riñón de perro desde su posición anatómica normal a los vasos del cuello. En el mismo año, y también en Viena Von de Castello realizó un trasplante renal entre perros.

En Lyon, descolló la figura del profesor Jaboulay y de su alumno Carrel. A este último se le puede atribuir la paternidad del método moderno de sutura vascular, utilizado con pocas variaciones hasta nuestros días.<sup>10</sup>

Alexis Carrel, discípulo de Jaboulay, dio un gran impulso a la técnica quirúrgica del trasplante renal. En 1911 presentó a la Escuela de Medicina Francesa un caso de autotrasplante renal de perro con una sobrevida de dos años.

Comprobó que cuando el riñón se trasplantaba a otro perro se producían unos fenómenos de autodestrucción del órgano, similares a los observados en la necrosis vascular. Literalmente escribió “la parte quirúrgica del trasplante de órganos está ahora completa, ya estamos en condiciones de desarrollarlos con perfecta comodidad y excelentes resultados desde el punto de vista anatómico, pero aún los métodos no pueden ser aplicados a la cirugía humana. Todos nuestros esfuerzos deben ahora ser dirigidos hacia el método biológico que prevea la reacción del organismo contra tejidos extraños y permita la adaptación de órganos homólogos a sus huéspedes”.

En 1936 Voronoy en Ucrania, llevó a cabo seis trasplantes renales entre hermanos, a los que aplicó métodos serológicos de compatibilidad transfusional, aún en fase experimental, no teniendo en ninguno de ellos una función renal valorable.

En Inglaterra, durante la 2ª Guerra Mundial, Sir Peter Medawar, cirujano plástico, descubre las leyes básicas de la inmunología del trasplante (conceptos de histocompatibilidad y tolerancia).

En 1954, el 23 de diciembre, Murray realiza con éxito en el Peter Bent Brigham Hospital de Boston el primer trasplante renal entre gemelos idénticos, uno de los cuales padecía insuficiencia renal, demostrando plenamente la eficacia de las técnicas quirúrgicas.

Entre 1959 y 1962, Hamburger, Murray y Kùs, hicieron los primeros intentos de inmunosupresión con irradiación corporal total, que proporcionó algún éxito aislado entre hermanos no idénticos, abriendo de alguna forma, la barrera inmunológica que impedía el éxito del trasplante renal.<sup>10</sup>

Calne y Zukoski emplearon la 6-mercaptopurina y su derivado la azatioprina, con éxito en trasplantes renales experimentales en perros. En 1960 Kùs y Hopewell lo

emplean en humanos con resultados aún pobres. En los años siguientes, Goodwin y Starzl asocian la azatioprina y prednisona en la inmunosupresión del receptor de donante vivo emparentado, obteniéndose resultados positivos.

Aparte de éstos, otros descubrimientos mejoraron el índice de sobrevida del injerto: el tipaje para la selección donante-receptor, empleado por Hamburger y Dausset; el descubrimiento de Kissmeyer y Nielsen, en 1966 de las pruebas cruzadas entre las células del donante y el suero del receptor podía prever el rechazo hiperagudo; el desarrollo de los métodos de obtención y conservación de órganos de cadáver por Collins y Belzer, y por último la fijación del concepto de muerte cerebral acuñado en 1959 por Wertheimer y Jouvét. Todos estos acontecimientos hicieron de la década de los años 70 un período de consolidación y expansión de la técnica con mejora continua de los resultados. Desde entonces hasta hoy el trasplante renal ha seguido progresando y de manera espectacular, en cuanto a sobrevida, desde la introducción de la ciclosporina A, por Calne a partir de los trabajos de Borel, en el tratamiento inmunosupresor del mismo.<sup>11</sup>

En la última década aparecen otros inmunosupresores, con diferentes mecanismos de acción, como el micofenolato mofetil, tacrolimus, anticuerpos monoclonales (OKT3, daclizumab, basiliximab), antibióticos como la rapamicina con capacidad inmunosupresora.<sup>11</sup>

Los resultados del registro de la UNOS<sup>12</sup> de EE.UU, analizados anualmente por Cecka y Terasaki sobre miles de pacientes trasplantados, han señalado la importancia sobre la sobrevida del órgano a corto y largo plazo, a una serie de factores como edad del donante, tiempo de isquemia fría prolongada, compatibilidad HLA, edad del receptor, uso de la ciclosporina A. Asimismo los episodios precoces de rechazo y creatinina sérica al año mostraron ser buenos indicadores pronósticos de la sobrevida del injerto.<sup>13</sup>

Se puede considerar una sobrevida global del injerto, cuando en una serie se incluyen todos los trasplantes hechos en un periodo de tiempo. Hay estudios que ponen de manifiesto diferencias entre los distintos centros: Gjertson<sup>14</sup> analizó los resultados de los trasplantes de cadáver entre 1988-1992 de 223 centros norteamericanos y los clasificó en 4 categorías según los resultados de sobrevida del

injerto a los tres meses y a los dos años; de los riñones que superaron el primer año, incluyó 65 centros en la categoría IV (centros de excelencia), por tener una sobrevida del injerto a los tres meses del 88% y una sobrevida a los dos años, de los injertos que superaron el año, mayor del 93%.

Cho et al. en 1996, en otro estudio comparativo entre centros, a partir de los trasplantes de cadáveres realizados entre 1991 y 1995, asignó a los centros con sobrevida del injerto al año, superior al 86% al grupo de “excelentes”.<sup>15</sup>

Los resultados de la sobrevida del injerto han variado a lo largo del tiempo en los últimos 35 años: Candinos, dividió arbitrariamente en 4 épocas los pacientes trasplantados en su centro, observando una sobrevida del órgano que pasó del 58% en 1964-71, a un 65% en los años 1972-1982, a un 80% para los trasplantes realizados entre 1982-91 y un 81% para los posteriores a 1991. A la primera época la llama “experimental”; en el segundo periodo introduce “la pauta de inmunosupresión clásica”; en la tercera se produce la introducción de la ciclosporina y la cuarta es la época actual, que se caracteriza por el incremento de donantes añosos y marginales. En un estudio practicado por J.L Rocha<sup>11</sup> se analizan los factores pronósticos en la sobrevida de los 500 primeros trasplantes renales consecutivos de cadáver, encontrando que los aspectos que influyen de forma más relevantes sobre la sobrevida del injerto y paciente en nuestra serie son los siguientes: edad avanzada del donante (mayores de 50 años), hipersensibilización frente a más del 50% del panel en los seis meses previos al trasplante; la enfermedad sistémica o la diabetes como causa de la enfermedad renal primaria del receptor, el tiempo de isquemia fría prolongado (mayor de 36 horas) y el uso de la ciclosporina A.

Predicen la evolución posterior del injerto el número de rechazos en el primer mes, la cifra de creatinina óptima alcanzada, el grado de hipertensión arterial y la presencia de proteinuria al mes postrasplante. La edad del donante (mayor de 50 años) es considerada en bastantes estudios como uno de los factores de mayor importancia en la sobrevida del injerto, a largo plazo.

Los tiempos de isquemia fría del injerto, representa para los registros de la UNOS y la UCLA un porcentaje de variación de la sobrevida a un año del injerto entre 1,4% y

4,9%. La inmunosupresión con ciclosporina A ha aumentado en torno a un 20% la sobrevida del injerto en el primer año.

En Venezuela, el primer trasplante de riñón se realizó en el Hospital Universitario de Maracaibo en 1967, de un donador cadavérico, por los Doctores Guillermo Vera Rodríguez y Enrique Parra Bernal, coordinado por el Dr. Bernardo Rodríguez Iturbe y el Dr. Humberto Rivero Orozco. Al año siguiente el Hospital Universitario de Caracas realizó su primer trasplante. Para el año 1974, el Dr. Jorge Domínguez y el Dr. Dietrich Zschaeck comienzan a trasplantar en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño dando gran impulso al trasplante renal en nuestro país. Desde mediados de los años setenta se observó un aumento sostenido en el número de trasplantes renales en Venezuela. Es importante destacar que ya para 1984 se hacían más trasplantes de donador cadavérico que de donador vivo. En cuanto a la inmunosupresión, se utilizaron los medicamentos clásicos: azatioprina y esteroides hasta 1985, cuando se introduce la ciclosporina. Ningún centro de trasplante de riñón utiliza de rutina protocolos de inducción y el uso de anticuerpos monoclonales o globulina antilinfocítica se usa como rescate de rechazos refractarios al tratamiento clásico. A finales de 1996 se introdujo el micofenolato mofetil. Para el año 1997 se constituyó la Organización Nacional de Trasplante de Venezuela que se encarga de la organización y facilitación de todo tipo de trasplante a nivel nacional.<sup>12,16</sup> En el último año (2008) Venezuela tiene una tasa de donación de 3.8 donantes por millón de habitantes, son cifras exiguas si se comparan con las de otros países (Estados Unidos 28 donantes por millón de habitantes y España 32 donantes por millón de habitantes); para una población de nefrópatas cercana a los 9000 pacientes<sup>13</sup>. En nuestro centro se han realizado hasta diciembre del 2010, 902 trasplantes renales que incluye 331 (36,7%) de cadáver y 571 (63,3%) de vivo.

### **Marco teórico.**

A pesar de mejoras significativas en la sobrevida al año del injerto renal, la tasa de pérdida crónica del injerto después del primer año sigue siendo importante y no ha mejorado en la última década. A modo de ejemplo, un estudio de 2004 que analizó primeros trasplantes renales realizados entre 1995 y 2000 encontró que, a pesar de



una reducción en las tasas de rechazo agudo, no hubo mejoría en los últimos 10 años en la sobrevida del injerto a largo plazo.<sup>17</sup> A pesar de ello, la tasa de disminución de la función renal del injerto parece haberse desacelerado<sup>18</sup>, lo que sugiere que los mejores resultados en relación con la sobrevida del injerto a largo plazo son posibles.

Las tasas de sobrevida del injerto también varían entre los diferentes grupos étnicos. Esto puede explicarse en parte por la presencia de un número desproporcionadamente mayor de factores de riesgo entre ciertas poblaciones de pacientes y las diferencias en el acceso a la atención de la salud.<sup>19</sup>

### **Sobrevida a corto plazo.**

Se ha demostrado que una serie de factores tienen una influencia a corto plazo sobre la sobrevida del injerto. Estas incluyen la función retardada del injerto, la presencia de anticuerpos anti-HLA, el tipo de donante de riñón, comorbilidades de los donantes, el efecto centro, y otros factores.

- a. Función retardada del injerto.- La presencia de función retardada del injerto tiene un gran impacto adverso sobre la sobrevida del injerto, tanto a corto como a largo plazo. En un estudio unicéntrico con 518 pacientes, el análisis multivariado encontró que la función retardada del injerto fue el principal factor subyacente de sobrevida renal en un año<sup>20</sup>, en comparación, el rechazo agudo, compatibilidad HLA, el grado de sensibilización y re-trasplante que significativamente no afectan la sobrevida a corto plazo.
- b. Anticuerpos anti-HLA.- Algunos datos sugieren que la presencia de anticuerpos anti-HLA se asocia con un mayor riesgo de pérdida precoz del injerto. Sobre la base de datos de casi 5.000 pacientes, la frecuencia de anticuerpos anti-HLA fue del 21% entre los receptores de trasplante renal.<sup>21</sup> Más de 2000 pacientes fueron seguidos de forma prospectiva evidenciándose que el riesgo de fracaso del injerto al año fue significativamente mayor en aquellos con anticuerpos anti-HLA (6,6 versus 3,3%), así como entre aquellos que desarrollaron estos anticuerpos de novo (8,6% frente a 3).

- c. Tipo de riñón - En general se reconoce que no todos los riñones para trasplante son iguales. Tales órganos se han caracterizados por fuentes de donantes vivos o de cadáver. Trasplantes de donantes vivos tienen una mayor tasa a corto plazo de sobrevida que los riñones de un donante de cadáver.
- d. Donante de riñón con criterios ampliados (DCA).- Son los donantes con un mayor riesgo relativo durante el primer año postrasplante. Tales riñones provienen de donantes mayores de 60, así como aquellos con antecedentes de hipertensión o accidente cerebrovascular como causa de la muerte. Los riñones de DCA se asocian con una menor sobrevida del injerto a corto plazo, particularmente entre aquellos sometidos a retrasplante.<sup>22</sup> Las tasas de sobrevida del injerto de los trasplantes de donantes vivos y de donantes fallecidos con criterios expandido son 98 contra 96 % a los tres meses y el 96 frente al 92 % en un año, respectivamente.<sup>23</sup>
- e. Efecto centro.- En los EE.UU, Europa y Canadá, hay un efecto centro marcado con respecto a la sobrevida del injerto a corto plazo que no se puede explicar por diferentes características clínicas de los pacientes incluidos. Esto parece ser un hallazgo consistente que se ha observado durante las últimas décadas, debido a un período de tratamiento inmunosupresor cada vez más eficaz.
- f. Enfermedad de los donantes - La sobrevida del injerto de los donantes fallecidos también pueden variar según la causa de muerte del donante y/o antecedentes de enfermedad específica y/o comorbilidad. A modo de ejemplo, los riñones trasplantados de víctimas de accidente cerebrovascular tenían la tasa de sobrevida del injerto menores a un año en relación a fallecidos por otras causas (79 versus 84%).<sup>22</sup>
- g. Diálisis y el trasplante preventivo - La sobrevida del injerto puede variar con el uso de diálisis de mantenimiento y tal vez el tipo de diálisis previo al trasplante.

### **Sobrevida a largo plazo**

La identificación de factores de riesgo clínicos para el deterioro del injerto a largo plazo ha sido proporcionada por varios estudios realizados en la era de inmunosupresión actual.

Los mecanismos exactos responsables de la patogénesis de la disfunción crónica del injerto que llevan a la pérdida del injerto a largo plazo son desconocidos. Tanto los factores del aloantígeno dependientes e independientes se cree que juegan un papel.<sup>24, 25</sup>

a. Factores dependientes de aloantígeno.- El rechazo crónico y la pérdida del injerto es más probable que se desarrollen en pacientes con antecedentes de rechazo agudo, un mayor grado de discordancia HLA, infección y/o inadecuado tratamiento inmunosupresor. Estas observaciones son consistentes con un papel importante de las pruebas inmunológicas o lesiones aloantígeno dependientes en el posterior desarrollo de la disfunción crónica del injerto.<sup>26</sup>

i. Episodios de rechazo agudo.- Los pacientes con antecedentes de episodios de rechazo agudo son más propensos a tener el fracaso del injerto en forma tardía.<sup>27</sup> Esto fue demostrado en un estudio de 63.045 receptores de trasplante en el periodo 1996-1997, en la que se asoció el rechazo agudo a 5,2 veces más riesgo de la nefropatía crónica del injerto en comparación con el grupo que no hizo rechazo.<sup>28</sup>

ii. Compatibilidad HLA.- El hecho de un mayor número de antígenos HLA no compartidos, se asocia con un mayor riesgo de pérdida crónica del injerto, presumiblemente debido a una lesión inmunológica específica.

Cuando la asignación de órganos se basa en la tipificación de HLA, una preocupación es el efecto del tiempo de isquemia fría en la sobrevida a largo plazo. El efecto beneficioso de la compatibilidad HLA parece superar en general el efecto perjudicial de la prolongación del tiempo de isquemia fría. Sin embargo, un efecto deletéreo de la prolongación del tiempo de isquemia fría se hace evidente en los receptores de injertos que no comparten antígenos del HLA. Se ha observado una reducción gradual del 1 a 2% en la sobrevida en asociación con los aumentos graduales de 12 horas en el tiempo de isquemia fría. El efecto adverso de la isquemia fría también se puede observar en la sobrevida del injerto comparando el tipo de donante. Por lo tanto, el tiempo de isquemia fría y la compatibilidad HLA ejercen efectos importantes sobre la sobrevida del injerto a largo plazo. Sin

embargo, la compatibilidad de seis antígenos supera el efecto de la isquemia, y un menor grado de coincidencia (incluso en la presencia de isquemia) puede producir malos resultados en la sobrevida del injerto.

Los cambios en la inmunogenicidad del injerto inducida por la lesión de los tejidos antes de la muerte del donante de cadáver pueden contribuir también a la menor sobrevida a largo plazo.<sup>29,30,31</sup>

- iii. Sensibilización.- Los anticuerpos contra el HLA de clase I (A, B, C) o de clase II (DR, DQ) se encuentran en sujetos que han sido inmunizados por el embarazo, la transfusión de sangre, o HLA no coincidentes. Pacientes muy sensibilizados tienen una menor probabilidad estadística de ser trasplantado debido a la alta probabilidad de una prueba cruzada pretrasplante positiva.

El aumento de la sensibilización a los antígenos de linfocitos, medida por el PRA (anticuerpos reactivos contra el panel) aumenta el riesgo de pérdida del injerto. En un estudio a 5 años de donantes de cadáver se evaluó las tasas de sobrevida del injerto,<sup>32</sup> siendo del 71% para el grupo con PRA < 10% frente a un 69% del grupo con PRA > 10%.

Cada vez es más valorada la búsqueda, así como la presencia de anticuerpos HLA preformados ya que estos tienen un efecto nefasto sobre la sobrevida del injerto. A modo de ejemplo, un estudio retrospectivo de más de 4.000 receptores de trasplante de hermanos HLA idéntico, evaluó la sobrevida a largo plazo en asociación con los niveles de PRA. A diez años la sobrevida fue mayor entre aquellos que no tienen anticuerpos reactivos contra panel (72%) frente a aquellos con cualquier porcentaje de PRA 1 al 50 (63%) o más del 50% PRA (56 %). Esto sugiere que la inmunidad no-HLA, según lo detectado por el PRA, puede tener un papel en la sobrevida del injerto a largo plazo.

La importancia de la inmunidad no-HLA fue apoyada por un estudio prospectivo de dos años en 2.231 pacientes. A los dos años, la sobrevida del injerto fue significativamente mayor entre los 1.781 pacientes sin anticuerpos anti-HLA (93 versus 85%).<sup>33</sup>

b. Factores no dependientes de aloantígeno.- Varios estudios y base de datos de trasplantes apoyan la hipótesis de que la masa renal inadecuada, lesión del tejido renal, la hipertensión postrasplante, hiperlipidemia, riñones de donantes añosos, la glomerulopatía de novo y/o recurrentes contribuyen a la disfunción crónica del injerto y una pobre supervivencia del injerto a largo plazo.

Otros factores de riesgo importantes para el fracaso del injerto, especialmente a largo plazo, son el uso de los inhibidores de la calcineurina, la nefrotoxicidad y la muerte del receptor.<sup>34</sup>

i. Lesión del tejido.- Las lesiones del injerto juegan un papel importante tanto en la función del injerto a corto y largo plazo, así como el desarrollo del rechazo. Este daño puede ser inducido por diversos eventos, incluyendo la muerte cerebral, el tiempo de isquemia fría, la lesión por isquemia/reperfusión, y la infección.

- Muerte cerebral.- La muerte cerebral como resultado de un trauma o hemorragia intracraneal está asociada con una variedad de efectos adversos en los órganos de los donantes antes del trasplante. Bajo tales circunstancias, el tejido del injerto se convierte en el órgano diana y el receptor de activación de células T. Entre los pacientes con muerte cerebral, la presión intracraneal se eleva debido a un edema cerebral, lo que resulta en la compresión del tejido cerebral y la posterior congestión venosa. Existe liberación masiva de catecolaminas lo que provoca una vasoconstricción profunda y daño endotelial. La lesión inducida por la inflamación también provoca la regulación positiva de moléculas de adhesión y MHC de clase II en el endotelio del injerto renal.<sup>35</sup> Además, se produce un estado procoagulante producto de la activación endotelial, junto con la liberación de citoquinas, la activación del complemento, y el agotamiento de activador tisular del plasminógeno. Otras alteraciones endocrinas como resultado de la muerte cerebral son la activación de las hormonas de la hipófisis anterior, que conduce a

una reducción posterior en los niveles de hormonas tiroideas circulantes, el cortisol, la insulina y la ADH. La diabetes insípida se manifiesta rápidamente, así como las arritmias cardíacas y las fluctuaciones de la presión arterial. Estos factores, obviamente, puede afectar negativamente la función y la integridad de los riñones.

- Lesión por Isquemia/Reperusión.- La lesión por isquemia/reperusión se cree que es un factor de riesgo importante tanto para la función temprana del injerto como para la disfunción tardía del injerto. La causa principal de la función retardada del injerto es la necrosis tubular aguda.<sup>35</sup> La incidencia de esta complicación aumenta cuando el tiempo de isquemia fría es superior a 18 horas, en particular con riñones de donantes añosos. Existe alguna evidencia que entre las soluciones de perfusión tales como el HTK y la solución de Wisconsin mejoran las tasas de sobrevida del injerto. Las lesiones por sí solas no pueden influir en la sobrevida del injerto en ausencia de rechazo, como se muestra los diferentes estudios. A modo de ejemplo, entre más de 9.000 riñones recuperados y analizados a partir de la base de datos del Reino Unido, los daños reconocidos durante la extracción y la realización del trasplante no se asocian significativamente con la sobrevida a tres años<sup>36</sup>. Las circunstancias que rodean la extracción de órganos y el almacenamiento del injerto pueden aumentar la inmunogenicidad. Tales factores incluyen la regulación de los antígenos MHC, la activación de la cascada de citocinas y moléculas de adhesión. En última instancia, estos factores pueden influir en el desarrollo de la disfunción crónica del injerto.
- Citomegalovirus.- La seropositividad para CMV predispone a la pérdida del injerto, tanto en forma aguda como crónica. Receptores seronegativos e injertos de seronegativos parecen experimentar una sobrevida del injerto del 10% superior los receptores de injertos

seropositivos. Esta diferencia puede deberse a una infección inducida por la activación de citoquinas, que a su vez puede influir en el daño del injerto.

ii. Masa renal inadecuada.- La masa renal insuficiente puede estar asociada con un mayor riesgo de fracaso del injerto renal.<sup>37</sup> Los datos que apoyan esta hipótesis en seres humanos se basan en la observación de menores tasas de sobrevida del injerto con riñones de donantes mayores y muy jóvenes así mismo, también se observó mayor riesgo en aquellos pacientes con desproporción de peso y en la diferencia del sexo entre donante y receptor:

- Riñones de donantes añosos y jóvenes.- Los riñones añosos o de donantes muy jóvenes han disminuido relativamente el número de nefronas, y sobreviven menos cuando se trasplantan. Además de menor población de nefronas, otros factores inherentes a un riñón añoso también pueden influir en la sobrevida global del injerto.<sup>38</sup>
- Desproporción en la masa nefronal.- Los receptores de gran tamaño o superficie corporal tienen una gran demanda fisiológica en el riñón trasplantado. Este aumento de la demanda en relación al número de nefronas trasplantadas es relativamente insuficiente, esto puede ser un factor a largo plazo para una baja tasa de sobrevida del injerto observada en algunos pacientes que pesan más de 100 kg.<sup>39</sup>

Varios estudios han evaluado la relación entre la función y sobrevida del injerto. En el mayor estudio de este tipo de 1.189 receptores de trasplante renal, una relación KwRw bajo (menos de 2,3 g / kg) se asoció con un mayor riesgo de glomeruloesclerosis (17 frente a 4,7%), proteinuria y pérdida a largo plazo del injerto (1,55 veces más riesgo, IC 95%)

- iii. Incumplimiento de tratamiento.- El incumplimiento del tratamiento es uno de los factores de riesgo más importantes de pérdida del injerto renal a largo plazo.
- iv. Hipertensión postrasplante.- La sobrevida a largo plazo del injerto y de los pacientes pueden ser afectadas negativamente por la hipertensión postrasplante. Un análisis multivariado encontró que, después del ajuste de la función renal basal, el riesgo relativo de fracaso del injerto fue de 1,30 por cada incremento de 10 mmHg en la presión arterial media medida un año después del trasplante.<sup>40</sup>
- v. Hiperlipidemia.- La hiperlipidemia es un factor de riesgo para la arteriosclerosis y la enfermedad arterial coronaria en todos los pacientes, incluyendo receptores de trasplante cardíaco y renal.
- vi. Glomerulopatía de novo/recurrente.- La glomerulopatía recurrente o de novo incide en la sobrevida del injerto en forma significativa, así un estudio retrospectivo evaluó los resultados de cerca de 5.000 trasplantes renales seguido en el USRDS, de los cuales 167 tenían evidencia clínica y de biopsia de enfermedad glomerular de novo o recurrente. El riesgo relativo de fracaso del injerto fue de 1,9 para las personas con enfermedad glomerular. A los cinco años, los pacientes con enfermedad glomerular tuvieron una tasa mucho más alta de fracaso del injerto (60 versus 32% en relación a pacientes sin enfermedad glomerular).
- vii. Tipo de donante de riñón.- Los trasplantes de riñón de donantes vivos tienen una mayor tasa de sobrevida del injerto a largo plazo en relación al riñón de donante de cadáver (principalmente de donantes con muerte cerebral). En el informe SRTR 2009, por ejemplo, las tasas de sobrevida del injerto a cinco años para donante vivo, donante fallecido sin criterios expandidos y con criterios expandidos fueron 81, 72 y 57% respectivamente. En la base de datos de UNOS, el resultado de sobrevida del trasplante renal de donante a corazón parado a los cinco años posteriores al trasplante, tanto en términos de los pacientes y del injerto



fue de 81 y 67% respectivamente, que no es significativamente diferente a la de los riñones de donantes de cadáver después de la muerte cerebral.<sup>41</sup>

**c. Factores adicionales.**

- i. Polimorfismos de genes - Las variaciones en la capacidad de desarrollar una respuesta inmune efectiva contra el injerto, así como diferencias en los factores subyacentes que afectan la fibrosis del injerto son factores aloantígeno independientes que pueden afectar a la sobrevida del injerto:
  - Caveolina-1 (CAV1) parece tener un papel importante en el desarrollo de fibrosis del órgano.<sup>42</sup>
  - Receptores de quimiocinas 5 (CCR5), la molécula intacta es un receptor de superficie celular de varias quimioquinas, así como el virus de la inmunodeficiencia humana. Los pacientes homocigotos para esta supresión (que se traduce en un receptor funcional y ocurre en aproximadamente 1 % de la población caucásica de Europa y EE.UU) presentaron una sobrevida del injerto significativamente más prolongada que aquellos que no eran homocigotos (90 versus 25% de sobrevida a los 20 años según lo predicho por las parcelas de sobrevida de Kaplan-Meier).
  - Complemento.- Hay dos alotipos de C3, F para una rápida y S para la lenta, y que al parecer tienen una influencia en las enfermedades inflamatorias. Un estudio encontró que la sobrevida del injerto fue significativamente mayor con C3F / F y C3F / S.
  - Índice de resistencia ecográficas.- Un índice de resistencia aumentado según lo determinado por la ecografía Doppler es otro factor que se ha asociado con la sobrevida del injerto. Un estudio de un centro alemán, fueron evaluados 601 pacientes estables al menos tres meses después de la cirugía de trasplante renal con éxito, todos los pacientes fueron seguidos durante al menos tres años.<sup>43</sup> Un índice de resistencia de más del 80%, lo que refleja una mayor resistencia no específica vascular, se observó en un 20 por

ciento de los pacientes. Estos pacientes tenían un riesgo determinado multivariado relativo de pérdida del injerto de 9,1 (IC 95%: 6,6-12,7).

- Hiperhomocisteinemia.- Niveles elevados de homocisteína están asociados con la disminución en la supervivencia del injerto.
- Proteinuria.- La presencia de proteinuria (incluidos los niveles < 1 g/día) son predictores de pérdida del injerto a largo plazo. Esta correlación refleja probablemente la presencia de lesiones de isquemia-reperfusión, alteraciones inmunológicas y no inmunológicas, lesiones del injerto, y otros procesos patógenos<sup>44</sup>.

### **Objetivo general.**

Determinar si la función renal al año postrasplante, y otros factores tales como el género, tipo de trasplante, diabetes, hipertensión, presencia de rechazo agudo e inmunosupresión influyen en el deterioro o pérdida del injerto a 5 años

### **Objetivos específicos.**

1. Relacionar el tipo de trasplante (cadáver/vivo) con la función renal al año de trasplante
2. Asociar el tipo de inmunosupresión de inducción y de mantenimiento con la función renal al año de trasplante.
3. Vincular la función inicial del injerto con la función renal al año de trasplantado
4. Relacionar los episodios de rechazo agudo con la función renal al año de trasplantado
5. Relacionar el PRA con la función renal al año de trasplante
6. Determinar la proteinuria con la función renal al año de trasplante
7. Evaluar el deterioro de la función renal según la creatinina a los 12 meses y a los 60 meses

## **Variables:**

### **Independientes.**

1. Edad del receptor: Variable de tipo numérica, discreta, expresada en años desde el nacimiento hasta el momento del trasplante.
2. Sexo del receptor: Variable de tipo nominal dicotómica, masculino o femenino.
3. Tipo de donante: Variable de tipo nominal dicotómica, vivo o cadáver.
4. Diagnóstico de diabetes mellitus: Variable de tipo nominal dicotómica, si o no.
5. Diagnóstico de hipertensión arterial: Variable de tipo nominal dicotómica, si o no.
6. Terapia de inducción: Variable de tipo nominal, se clasificara en 3 grupos (monoclonal, policlonal, sin inducción)
7. Tipo de inmunosupresión: Variable de tipo nominal, se clasificara en 7 grupos:
  - a. Ciclosporina – esteroide – azatioprina,
  - b. Ciclosporina – esteroide – micofenolato mofetil,
  - c. Sirolimus – esteroide – micofenolato mofetil,
  - d. Esteroide – azatioprina,
  - e. Sirolimus – esteroide – ciclosporina,
  - f. Sirolimus – esteroide – azatioprina,
  - g. Everolimus – ciclosporina – esteroide.
8. Función inicial del injerto: Variable de tipo nominal de 3 categorías o grupos: Función inmediata del injerto (FII), función lenta de injerto (FLI) y función retardada del injerto.
9. Tiempo de isquemia: De tipo numérica, discreta, en horas.
10. Tipo de diálisis: Variables de tipo nominal, dicotómica, hemodiálisis o diálisis peritoneal

### **Dependientes.**

1. Tasa de filtración glomerular al año y al 5<sup>to</sup> año postrasplante: Medida en ml/min por 1,73 Kg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, numérica, continua, estimada con la fórmula de MDRD:  $TFG (ml/min/1.73 m^2) = 186 \times [CrS (mg/dl) - 1.154 \times Edad (años) - 0.203 \times (0.742 \text{ mujer}) \times (1.210 \text{ afroamericanos})]$ .

2. Creatinina sérica postransplante (al año y al 5<sup>to</sup> año): Permite medir el grado de deterioro o pérdida del injerto, variable de tipo nominal, dicotómica,  $\leq 1,5$  mg/dl y  $> 1,5$  mg/dl.
3. Proteinuria en 24 horas al año y 5<sup>to</sup> año: Variable de tipo nominal, en 3 grupos o categorías: a.  $< 0,5$  g/día, b.  $0,5$  g/día a  $1$  g/día, y c.  $> 1$ g/día.
4. Rechazo agudo: Variable de tipo nominal dicotómica, si o no de acuerdo a los criterios histológicos (tipo IA y IB: Infiltración intersticial  $> 25\%$  con tubulitis moderada o severa respectivamente, Tipo IIA y IIB: arteritis intimal leve a moderada y arteritis intimal severa, tipo III arteritis transmural o necrosis fibrinoide).
5. PRA: variable de tipo nominal, en 3 categorías: a.  $< 30$ , b.  $30 - 50$ , c.  $> 50$
6. Pérdida del injerto: Variable de tipo nominal, si o no (Se considera pérdida del injerto el reinicio de terapia de diálisis)

## **METODOS.**

### **Tipo de estudio.**

El estudio fue de tipo descriptivo, retrospectivo.

### **Población y muestra.**

Todos los pacientes trasplantados renales de enero de 1974 a diciembre del 2005. La muestra fue de tipo no probabilística, recolectada mediante muestreo intencional, estando la muestra conformada por 269 pacientes. Se tomó en cuenta todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, siendo excluidos el resto de la población que no cumplía con los mismos.

### **Criterios de inclusión.**

- Mayores de 15 años de sexo masculino o femenino
- Pacientes trasplantados en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño de enero de 1974 a diciembre de 2005
- Primer trasplante renal
- Injerto funcionante al año postrasplante, y seguimiento hasta el 5<sup>to</sup> año

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes no trasplantados en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
- Pérdida de seguimiento
- Ausencia o pérdida del historial clínico
- Trasplante renal previo
- Pérdida del injerto por recidiva de la enfermedad de base o glomerulopatía de novo
- Muerte del paciente con injerto funcionante

### **Procedimientos.**

#### **Técnica de recolección de datos.**

Se revisaron todas las historias clínicas y se registraron los datos obtenidos del historial clínico en la ficha de recolección de datos. Estos incluyen todas las variables

planteadas en el trabajo, tales como: datos sobre edad en años, género, presencia de diabetes o hipertensión, tipo de donante, esquema de inmunosupresión, función inicial del injerto, proteinuria al año y al 5<sup>to</sup> año de trasplantado, episodios de rechazo, y la medición de la tasa de filtración glomerular a través de la formula MDRD

Se realizó la estimación de cálculo de la tasa de filtración glomerular por MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) MDRD

$$\text{TFG (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times [\text{CrS (mg/dL)} - 1.154 \times \text{Edad (años)} - 0.203 \times (0.742 \text{ mujer}) \times (1.210 \text{ afroamericanos})]$$

#### **Tratamiento estadístico adecuado.**

Los datos se transcribieron a una base computarizada mediante el paquete estadístico SPSS para Windows versión 12.0. Para las variables cuantitativas se compiló la información para aplicar pruebas de mediana, moda, media aritmética y desviación estándar. Distribuciones de frecuencia y porcentajes para las variables nominales. A las variables cualitativas se aplicó frecuencia y valor porcentual. Se estimó el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). T de Students para muestras independientes para comparar variables continuas para dos o más subgrupos. Prueba de ANOVA para comparar medias entre grupos. Coeficiente de correlación de Pearson para relacionar variables continuas del primer año con respecto al 5<sup>to</sup> año de seguimiento.

## **RESULTADOS.**

Se trasplantaron 645 pacientes de enero de 1974 a diciembre del 2005, de los cuales 269 fueron incluidos en el estudio, 138 expedientes fueron excluidos por falta de seguimiento siendo el resto tomado como pérdida de historial clínico; las características demográficas de los 269 pacientes se muestra en la tabla 1, así como las variables tomadas para el estudio. Estos 269 pacientes fueron divididos en dos grupos según el punto de corte de creatinina de 1,5 mg/dL ( $\leq 1.5$  mg/dL y  $> 1.5$ mg/dL) como se evidencia en la tabla 2, en esta se muestra las características demográficas de ambos grupos, observándose que el 86,6% pertenece al grupo con  $\leq$  creatinina 1,5 mg/dL y el restante 13,4%. Además en dicha tabla se resalta las variables que fueron estadísticamente significativas para el estudio, tales como el género, el tipo de inducción, el tipo de inmunosupresión, la proteinuria y la presencia o no de rechazo agudo.

**Tabla 1: Características demográficas**

<b>Pacientes, n (%)</b>	269 (100)
Masculino	142 (52,8)
Femenino	127 (47,2)
<b>Edad, media (años) ± DE</b>	35,4 ± 11,1
<b>Diabetes Mellitus, n (%)</b>	
Si	23 (8,5)
No	246 (91,5)
<b>Hipertensión arterial, n (%)</b>	
Si	169 (62,8)
No	100 (37,2)
<b>Tipo de donante, n (%)</b>	
Vivo	196 (72,9)
Cadáver	73 (27,1)
<b>Tiempo de isquemia, promedio h (min/max)</b>	
Vivo	3,54' (18/7,54)
Cadáver	19,36' (2,48/37,48)
<b>Tipo de diálisis, n (%)</b>	
Hemodiálisis	210 (78,1)
Diálisis Peritoneal	51 (18,9)
Preventivo	8 (3)
<b>Tipo de inducción, n (%)</b>	
Ac. policlonales	15 (5,6)
Ac. monoclonales	80 (29,7)
Sin inducción	174 (64,7)
<b>PRA, n (%)</b>	
< 30%	157 (58,5)
30 – 50%	5 (1,8)
> 50%	5 (1,8)
Sin PRA	102 (37,9)
<b>Función del injerto, n (%) *</b>	
FII	203 (75,5)
FLI	26 (9,7)
FRI	40 (14,8)
<b>Tipo de inmunosupresión 1<sup>er</sup> año, n (%)†</b>	
CsA – Est – AZA	131 (48,7)
CsA – Est – MMF	73 (27,1)
SRL – Est – MMF	12 (4,5)
Est – AZA	42 (15,6)
SRL – Est – CsA	8 (3)
SRL – Est – AZA	1 (0,4)
EVL – CsA – Est	2 (0,7)
<b>Proteinuria, n (1<sup>er</sup>/5<sup>to</sup> año)(%)</b>	
< 0,5 g/día	262/220 (97,4/81,8)
0,5 – 1 g/día	6/38 (2,2/14,1)
> 1 g/día	1/11 (0,4/4,1)
<b>Rechazo agudo, n (%)</b>	
Si	53 (19,7)
No	216 (80,3)

\* FII: Función inmediata del injerto; FLI: Función lenta del injerto; FRI: Función retardada del injerto.

† CsA: Ciclosporina; Est: Esteroides, AZA: Azatioprina; MMF: Micofenolato mofetil; SRL: Sirolimus; EVL: Everolimus



**Tabla 2: Características demográficas al año del trasplante, de acuerdo a los niveles de creatinina. Distribución de frecuencia y porcentaje**

	Cr. ≤ 1,5 mg/dL	Cr. > 1,5 mg/dL	P
<b>Total n (%)</b>	<b>233 (86,6)</b>	<b>36 (13,4)</b>	
<b>Sexo n (%)</b>			
Masculino	115 (42,7)	27 (10,0)	<b>0,004</b>
Femenino	118 (43,9)	9 (3,4)	
<b>Diabetes mellitus, si (%)</b>	19 (7,06)	4 (1,5)	<b>0,555</b>
<b>Hipertensión arterial, si (%)</b>	145 (53,9)	24 (8,9)	<b>0,608</b>
<b>Tipo de donante, n (%)</b>			
Vivo	171 (63,6)	25 (9,3)	<b>0,620</b>
Cadáver	62 (23,0)	11 (4,1)	<b>0,620</b>
<b>Tiempo de isquemia, promedio h</b>			
Vivo	3,47'	4,54'	<b>0,434</b>
Cadáver	18,52'	23,8'	<b>0,434</b>
<b>Tipo de diálisis, n (%)</b>			
Hemodiálisis	181 (67,3)	29 (10,7)	<b>0,988</b>
Diálisis Peritoneal	44 (16,3)	7 (2,6)	<b>0,988</b>
Preventivo	7 (2,6)	1 (0,4)	<b>0,988</b>
<b>Tipo de inducción, n (%)</b>			
Ac. policlonales	10 (3,7)	5 (1,8)	<b>0,001</b>
Ac. monoclonales	63 (23,4)	17 (6,3)	<b>0,001</b>
Sin inducción	160 (59,5)	14 (5,3)	<b>0,001</b>
<b>PRA, n (%)</b>			
< 30%	128 (47,6)	29 (10,8)	<b>0,567</b>
30 – 50%	5 (1,8)	-	<b>0,567</b>
> 50%	4 (1,5)	1 (0,4)	<b>0,567</b>
Sin PRA	96 (35,7)	6 (2,2)	<b>0,567</b>
<b>Función del injerto, n (%)*</b>			
FII	182 (67,6)	21 (7,9)	<b>0,027</b>
FLI	19 (7,1)	7 (2,6)	<b>0,027</b>
FRI	32 (11,9)	8 (2,9)	<b>0,027</b>
<b>Tipo de inmunosupresión, n (%)†</b>			
CsA – Est – AZA	120 (44,6)	11 (4,1)	<b>0,002</b>
CsA – Est – MMF	55 (20,4)	18 (6,7)	<b>0,002</b>
SRL – Est – MMF	8 (2,9)	4 (1,5)	<b>0,002</b>
Est – AZA	40 (14,9)	2 (0,7)	<b>0,002</b>
SRL – Est – CsA	8 (2,9)	-	<b>0,002</b>
SRL – Est – AZA	1 (0,4)	-	<b>0,002</b>
EVL – CsA – Est	1 (0,4)	1 (0,4)	<b>0,002</b>
<b>Proteinuria, n (%)</b>			
< 0,5 g/día	232 (86,2)	30 (11,1)	<b>&lt; 0,0005</b>
0,5 – 1 g/día	1 (0,4)	5 (1,8)	<b>&lt; 0,0005</b>
> 1 g/día	-	1 (0,4)	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>Rechazo agudo, n (%)</b>			
Si	40 (14,9)	13 (4,8)	<b>0,008</b>

\* FII: Función inmediata del injerto; FLI: Función lenta del injerto; FRI: Función retardada del injerto.

† CsA: Ciclosporina; Est: Esteroides, AZA: Azatioprina; MMF: Micofenolato mofetil; SRL: Sirolimus; EVL: Everolimus

**TABLA 3: Riesgos Relativos y sus intervalos de confianza de las variables estudiadas como predictores de la pérdida del injerto.**

Variable	Riesgo Relativo	[ 95%, CI]	P
Sexo (masculino)	1,53	(0,459 – 5,115)	>0,05
Tipo de trasplante (vivo/cadáver)	0,642	(0,194 – 2,129)	>0,05
Diabetes (si)	2,406	(0,552 – 10,578)	>0,05
HTA (si)	1,034	(0,310 – 3,444)	>0,05
Rechazo (si)	4,958	(1,573 – 15,633)	<0,05
Creatinina (> 1,5 mg/dL)	25,8	(5,724 – 117,100)	<0,05

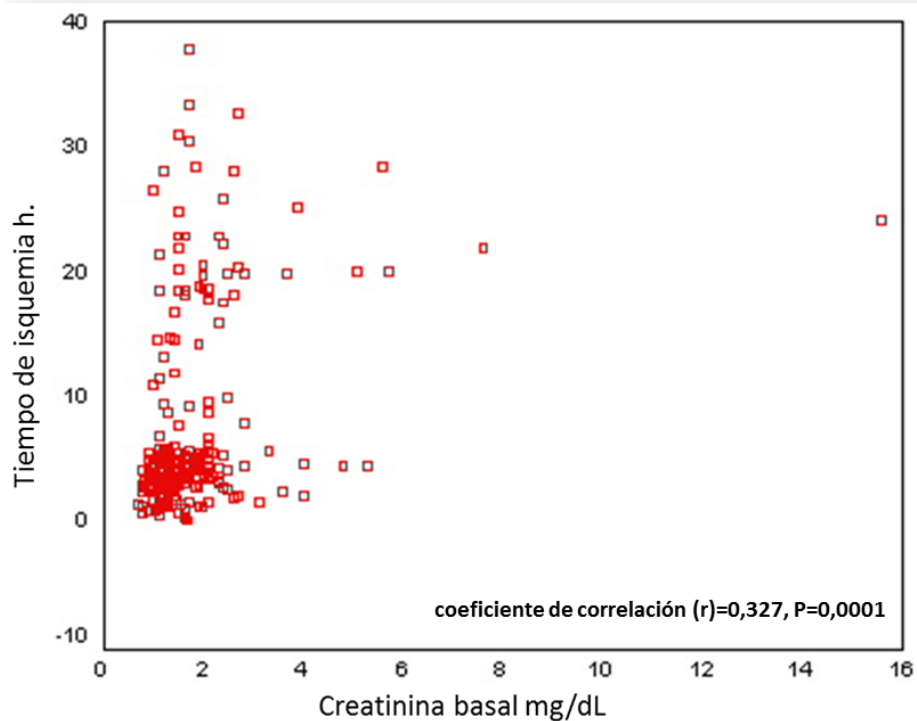
**TABLA 4: Distribuciones de frecuencia de acuerdo a las variables categóricas estudiadas y su relación con la pérdida del injerto.**

Variable	Perdida del injerto	P
<b>Tipo de inducción, n</b>		
Ac. Policlonales	1	0,394
Ac. Monoclonales	5	0,394
Sin inducción	5	0,394
<b>Tipo de inmunosupresión, n †</b>		
CsA – Est – AZA	6	< 0,0005
CsA – Est – MMF	3	< 0,0005
SRL – Est – MMF	1	< 0,0005
Est – AZA	-	-
SRL – Est – CsA	-	-
SRL – Est – AZA	1	< 0,0005
EVL – CsA – Est	-	-
<b>PRA, n</b>		
< 30%	7	0,141
30 – 50%	1	0,141
> 50%	1	0,141
<b>Función inicial del injerto, n *</b>		
FII	7	0,121
FLI	3	0,121
FRI	1	0,121
<b>Proteinuria, n</b>		
< 0,5 g/día	10	0,279
0,5 – 1 g/día	1	0,279
> 1 g/día	-	-

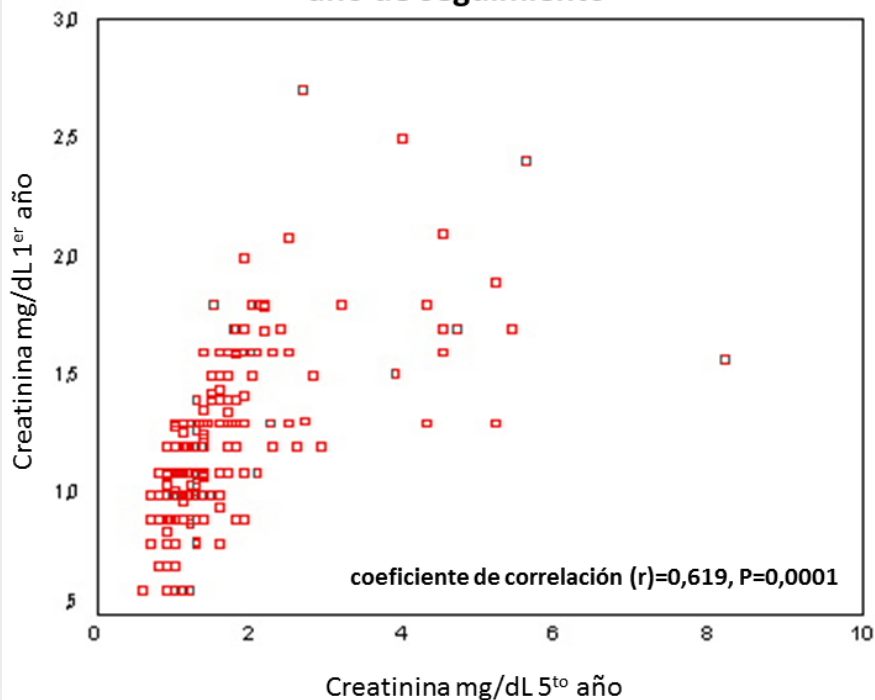
\* FII: Función inmediata del injerto; FLI: Función lenta del injerto; FRI: Función retardada del injerto.

† CsA: Ciclosporina; Est: Esteroides, AZA: Azatioprina; MMF: Micofenolato mofetil; SRL: Sirolimus; EVL: Everolimus

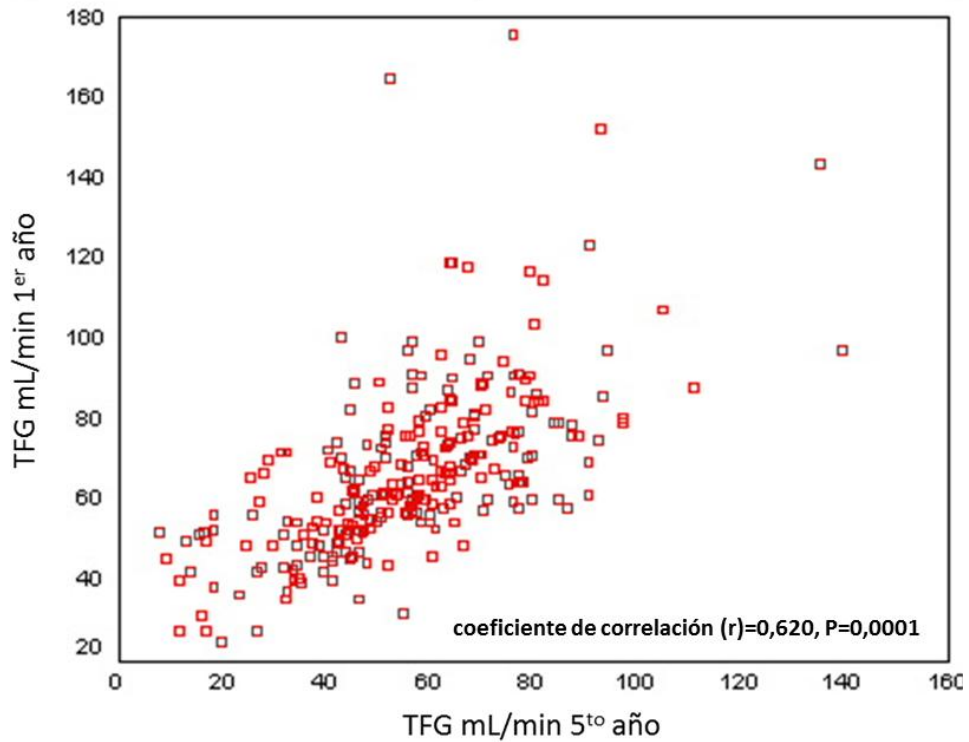
**Gráfico 1: Relación entre el tiempo de isquemia y la creatinina basal**



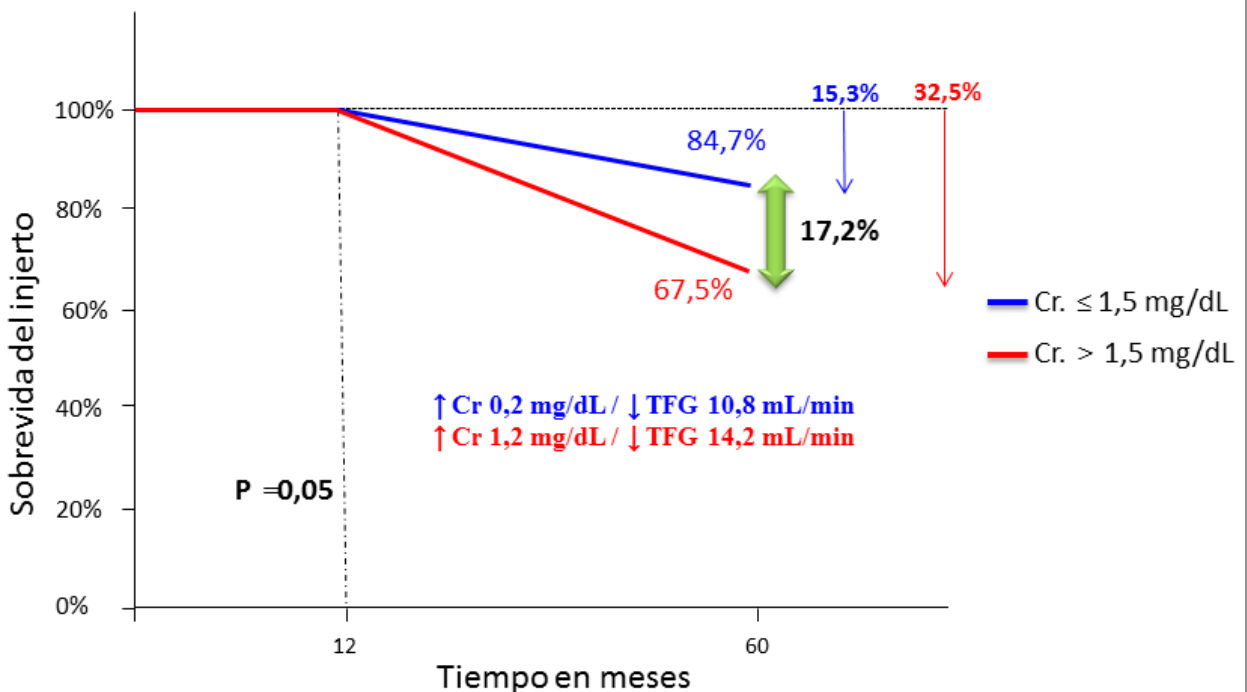
**Gráfico 2: Relación entre la creatinina al 1er año y al 5to año de seguimiento**



**Grafico 3: Relación entre la TFG al 1<sup>er</sup> año y al 5<sup>to</sup> año de seguimiento**



**Grafica 4: Sobrevida del injerto**



## **DISCUSION.**

La función renal al año de trasplante es un factor importante para la sobrevida del injerto a largo plazo. Varios estudios han demostrado este factor pronóstico siendo imposible separar los efectos propios de la función renal como causantes de este deterioro de aquellos son de carácter inmunológico, tales como el rechazo agudo, o la función retardada del injerto entre otros.<sup>45</sup>

La influencia de las características demográficas (edad, sexo, raza), variables del trasplante (cadáver vs. vivo, tiempo de isquemia, compatibilidad HLA, función retardada del injerto y año de trasplante) y variables inmunológicas (inmunosupresión, rechazo agudo) son determinantes para la función renal del injerto a largo plazo. En el estudio de Hariharan et al. se midió la creatinina al año como factor pronóstico encontró un riesgo de 1,6 con cada 1 mg/dL de incremento de la creatinina.<sup>45</sup>

Entre las variables demográficas que tienen significancia estadística en nuestro estudio para un valor de creatinina > 1,5 mg/dL como factor pronóstico a largo plazo están el género, la inmunosupresión, el rechazo agudo, y la proteinuria; similar a lo publicado por Hariharan et al.<sup>45</sup>, y por Salvadori et al.<sup>46</sup> tal como se demuestra en la tabla 2.

Otras variables no relacionadas con la función renal al año, pero que están relacionadas con la sobrevida de injerto a largo plazo son la raza negra, el género femenino, la diabetes, trasplante previo, PRA por encima del 80%, edad del donante mayor de 50 años y la función retardada del injerto.<sup>47</sup>

En la tabla 3 se muestra el grupo que perdió el injerto que fueron 11 pacientes, se analizaron las variables de significancia estadística, siendo las más importantes el género, la diabetes, la hipertensión, el rechazo agudo así como el tipo de inmunosupresión.

Es este estudio se evidenció una correlación directa entre el tiempo de isquemia y la creatinina basal así como se observa en la grafica 1, siendo esta una de las causas mas importantes que determinan la función del injerto, así como la sobrevida a corto y largo plazo. En el grafico 2 se observa la correlación directa entre la creatinina al año postrasplante y la creatinina al quinto año postrasplante, siendo esta

estadísticamente significativa ( $r=0,620$ ,  $P = 0,001$ ), demostrándonos lo determinante de la creatinina al primer año postrasplante para la sobrevida del injerto a largo plazo. En la grafica 3 se muestra la misma correlación entre la tasa de filtración glomerular al año postrasplante y al quinto año, mostrándonos de igual manera una alta correlación y significancia estadística entre estas dos variables.

En el grafico 4 se observa el deterioro de la función renal al quinto año el cual fue de 10,8 mL/min en el grupo  $Cr < 1,5$  mg/dL y de 14,2 mL/min en el grupo  $Cr \geq 1,5$  mg/dL, dato que se acerca a lo publicado por Salvadori con una disminución de  $4,2 \pm 15,6$  mL/min<sup>46</sup>. First tomó los valores de creatinina  $\leq 1,5$  mg/dL y  $> 1,6$  mg/dL a los 6 meses encontrando una pérdida del injerto del 19,3% Vs 8,5% en relación al grupo con creatinina  $\leq 1,5$  ( $p < 0,001$ ).<sup>49</sup>

La presencia de rechazo agudo en este estudio fue el factor más importante para el deterioro de la función renal al año y consecuentemente a los 5 años, factor de riesgo que la literatura toma con suma importancia.<sup>48</sup> En nuestro estudio podemos ver que para el grupo que perdió el injerto (tabla 3) los datos que tienen significancia estadística fueron el rechazo agudo y la creatinina  $> 1,5$  mg/dL con riesgos relativos de 4,9 y 25,8 respectivamente. De acuerdo con Mayer et al, la presencia de rechazo agudo durante el primer año va depender del tipo de inmunosupresión, demostrado en un estudio con 448 pacientes quienes recibieron triple inmunosupresión entre tacrolimus y ciclosporina además de esteroides y azatioprina evidenciándose una incidencia de rechazo de 43,4% en el grupo ciclosporina frente a 24,1% del grupo tacrolimus ( $p < 0,001$ )<sup>45</sup>

El impacto del rechazo agudo en el seguimiento a largo plazo ha sido demostrado cuando se evalúa el riesgo relativo comparado con pacientes que no cursan con rechazo (6,3 Vs. 0,4%,  $P < 0,001$ ).<sup>49</sup>

La proteinuria es otro factor importante que en otros estudios lo toman como un factor pronostico importante para el deterioro del injerto.<sup>50</sup>

FitzSimmons et al evaluó la sobrevida del injerto a 3 años midiendo la creatinina a los 6 y 12 meses. La pérdida del injerto fue importante hasta de un 5,3% en el grupo  $\leq 1,5$  mg/dL, frente a un 26% del grupo  $> 1,5$  mg/dL.<sup>51</sup>

Analizando en nuestro estudio el seguimiento a 5 años, en el grafico 4 se evidenció un deterioro de la función renal del 15,3% en el grupo  $Cr \leq 1,5$  mg/dL, y de 32,5% en el grupo  $Cr > 1,5$  mg/dL no habiéndose diferenciado las distintas etapas de inmunosupresión como se lo hizo en otros estudios de sobrevida, tal como fue demostrado por Hariharan et al. en los periodos de 1988 a 1998 observándose una sobrevida del injerto del 80% en el grupo de  $Cr. \leq 1,5$  mg/dL, y del 50% en el grupo de  $Cr. 1,6$  a  $3$  mg/dL y menos del 40% en aquellos que tenían la creatinina mayor a  $3$  mg/dL.<sup>49</sup>

### **Conclusiones**

De un total de 269 pacientes que fueron incluidos en el estudio 36 de ellos tuvieron una creatinina  $> 1,5$  mg/dL al año postrasplante representando un 13,3% de la muestra total. Se evidenció un deterioro de la función renal a 5 años del 32,5% en el grupo  $> 1,5$  mg/dL frente a 15,3% del grupo que tenía la creatinina  $\leq 1,5$  mg/dL ( $p=0,05$ ). El grupo con creatinina  $> 1,5$  mg/dL y que cursó con rechazo agudo tiene un riesgo relativo de 25,3 para pérdida del injerto en relación al grupo con creatinina  $\leq 1,5$  mg/dL, siendo este otro factor importante para deterioro o pérdida del injerto ( $p \leq 0,05$ ).

Este estudio demostró que la creatinina sérica  $> 1,5$  mg/dl al año postrasplante, puede ser utilizada como un factor predictor a largo plazo para predecir la sobrevida del injerto así como el deterioro de la función renal.

## **Recomendaciones.**

1. Es importante el minimizar todos los factores de riesgo que podamos modificar y que estén al alcance de nuestras manos así como centro y de igual forma en el ente encargado de la donación de órganos y tejidos tales como el tiempo de isquemia, tipo de donante en caso de cadáver, etc.
2. De igual manera es importante llevar a cabo una actualización de nuestros métodos de evaluación pretrasplante desde el punto de vista inmunológico, puesto que en la actualidad se llevan a cabos estudios de mayor complejidad.
3. Todos los programas de trasplante renal del país deben tener un registro adecuado de los datos de sus pacientes (donantes y receptores), que les permita obtener y evaluar los resultados de sus programas. De esta manera pueden detectarse las debilidades del programa e implementar medidas que mejoren los resultados.



## REFERENCIAS

1. Wolf RA, Ashby VB, Milford EL. Comparison between mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplantation. *N Engl J Med.* 2000 341:1725–30.
2. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 1999 342: 605–12.
3. Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation.* 1988 66:1697–701.
4. Cecka MJ. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry, in *Clinical Transplants 1998*, edited by MJ Cecka, PI Terasaki, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp 1–16
5. Nicol D, MacDonald AS, Belitsky P: Early prediction of renal allograft loss beyond one year. *Transplant Int.* 1993; 6:153–7.
6. Hariharan S, Johnson CP, Brenahan BA. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000; 342: 605.
7. Pascual M, Theruvath T, Kawai T. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med.* 2002; 346: 580.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16:31-41.
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130:461- 70.
10. J.M.<sup>a</sup> Puig. Historia del Trasplante Renal. Revista Hospital esperanza. Barcelona, 1987; 3-5
11. Montañez P; Sánchez E; Torrubia F. Historia del trasplante renal. En: Complicaciones Quirúrgicas del Trasplante Renal. *Edit. ENL.* 2000: 25-28.
12. Eduardo A. Santiago-Delpin, J. Octavio Ruiz-Speare. Trasplante de Órganos 2º Edición 1999.

13. Burgos FJ. Presente y futuro del trasplante renal. *Actas Urol Esp.* 2002;26(10):731-62.
14. Gjertson D.: Center dependent transplantation factors: an analysis of renal allografts reported to the UNOS registry. En Terasaki PI Edit.: *Clinical Transplant.* UCLA tissue typing laboratory, Los Angeles 1993: 445-468.
15. Choyw, Cecka JM.: Organ procurement organization and transplant center effects on cadaver renal transplant outcomes. En Terasaki PI (ED): *Clinical Transplant.* UCLA Tissue typing laboratory, Los Angeles 1996; 427-441.
16. USRDS:<http://www.usrds.org>.2006.
17. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4:378.
18. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S. Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant* 2005; 5:1405.
19. Higgins RS, Fishman JA. Disparities in solid organ transplantation for ethnic minorities: facts and solutions. *Am J Transplant* 2006; 6:2556.
20. Quiroga I, McShane P, Koo DD. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1689.
21. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4:438.
22. Woo YM, Gill JS, Johnson N. The advanced age deceased kidney donor: current outcomes and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67:2407
23. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005; 5:843.
24. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG. Risk factors for reaching renal endpoints in the assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) trial. *Transplantation* 2005; 79:205.
25. He X, Johnston A. Risk factors for allograft failure in United kingdom renal transplant recipients treated with cyclosporine A. *Transplantation* 2005; 79:953.

26. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55:993.
27. Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:814.
28. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 2000; 70:1098.
29. Giblin L, O'Kelly P, Little D. A comparison of long-term graft survival rates between the first and second donor kidney transplanted--the effect of a longer cold ischaemic time for the second kidney. *Am J Transplant* 2005; 5:1071.
30. Cecka, JM. Living donor transplants. In: *Clinical Transplants 1995*, Terasaki, PI (Ed), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1996, pp. 363.
31. Humar A, Durand B, Gillingham K. Living unrelated donors in kidney transplants: better long-term results than with non-HLA-identical living related donors? *Transplantation* 2000; 69:1942.
32. Opelz G. Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005; 365:1570.
33. Opelz G. Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005; 365:1570. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, et al. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002; 62:1848.
34. Stokes KY, Abdih HK, Kelly CJ. Thermotolerance attenuates ischemia-reperfusion induced renal injury and increased expression of ICAM-1. *Transplantation* 1996; 62:1143.
35. Lim, EC, Terasaki, PI, eds. Early graft function. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Lab., 1991. In: *Clinical Transplants 1990*, Terasaki, PI (Ed), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1991.
36. Wigmore SJ, Seeney FM, Pleass HC. Kidney damage during organ retrieval: data from UK National Transplant Database. *Kidney Advisory Group. Lancet* 1999; 354:1143.

37. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:66.
38. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1538.
39. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:162
40. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000; 283:633
41. Doshi MD, Hunsicker LG. Short- and long-term outcomes with the use of kidneys and livers donated after cardiac death. *Am J Transplant* 2007; 7:122.
42. Moore J, McKnight AJ, Simmonds MJ. Association of caveolin-1 gene polymorphism with kidney transplant fibrosis and allograft failure. *JAMA* 2010; 303:1282.
43. Radermacher J, Mengel M, Ellis S. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003; 349:115.
44. Halimi JM, Laouad I, Buchler M. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:2281.
45. Hariharan S, McBride M, Cherikh W. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney International* 2002; 62: 311
46. Salvadori M, Rosati A, Bock A. Estimated one year glomerular filtration rate is the best predictor of long term graft function following renal transplant. *Transplantation* 2006; 81(2):202-6
47. Pascual, J. Marcen R. Ortuño J. Renal Function: defining long-term success. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (6): 3-7
48. Muscheites J, Wigger M, Drucekler E, *Pediatr transplantation* 2008; 13: 365-70
49. First M, Renal Function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (1): 3-6
50. Oterddom L, van Ree R, de Vries A. Urinary Creatinine excretion reflecting muscle mass is a predictor of mortality and graft loss in renal transplants recipients. *Transplantation* 2008; 86: 391 – 98

51. Fitzsimmons W, Thompson D, Hariharan S. Serum creatinine as a surrogate endpoint for graft loss in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2002 2(3): 272

ANEXOS



CEDULA:.....
HCI:.....

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE:..... Fecha de trasplante.....

SEXO: Receptor: M  F

TIPO DE TRASPLANTE:  
Donante vivo:  Donante cadavérico:

DIABETES:..... HTA:.....

INDUCCION: DEPLETORES  NO DEPLETORES

**INMUNOSUPRESION DE MANTENIMIENTO:**

CsA+Ester+AZA <input type="checkbox"/>	CsA+Ester+MMF <input type="checkbox"/>	CsA+Ester+MyF <input type="checkbox"/>
Tacr+Ester+AZA <input type="checkbox"/>	Tacr+Ester+MMF <input type="checkbox"/>	Tacr+Ester+MyF <input type="checkbox"/>
Rapa+Ester+AZA <input type="checkbox"/>	Rapa+Ester+MMF <input type="checkbox"/>	Rapa+Ester+MyF <input type="checkbox"/>
Rapa+Ester+CsA <input type="checkbox"/>	Ester+AZA <input type="checkbox"/>	Otra <input type="checkbox"/>

combinación.....

**FUNCION INICIAL DEL INJERTO:**  
Función Inmediata  Función lenta  Función retardada

**PROTEINURIA AÑO**  
< 0,5 g/día  0,5 – 1 g/día  1 a 3 g/día  > 3 g/día

**PROTEINURIA AL 5to AÑO**  
< 0,5 g/día  0,5 – 1 g/día  1 a 3 g/día  > 3 g/día

RECHAZO AGUDO: Si  No

**FUNCION RENAL INICIAL :**  
Creatinina:..... Depuración:.....

**FUNCION RENAL AL AÑO :**  
Creatinina:..... Depuración:.....

**FUNCION RENAL AL 5<sup>to</sup> AÑO**  
Creatinina:..... Depuración:.....

**PRA:** < 30%     30 – 50%     > 50%

**TIEMPO DE ISQUEMIA:**.....

**TIEMPO EN DIALISIS:**    <1 año     <1 a 3 años     > 3 años

**TIPO EN DIALISIS:**  
Hemodiálisis                       Diálisis peritoneal

Trasplante preventivo

**PERDIDA DEL INJERTO:**    Si     No