

11209

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

80

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO
LA RAZA

EL PAPEL DE LA ANTITROMBINA III EN EL RIESGO
DE TROMBOSIS DEL INJERTO EN PACIENTES CON
TRANSPLANTE RENAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL
P R E S E N T A :
DR. ALEJANDRO PASTRANA MURGUIA

ASESOR: DR. ALFONSO ESPINOZA GONZALEZ.



IMSS

CIUDAD DE MEXICO

277441

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



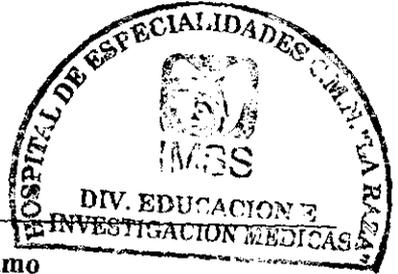
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

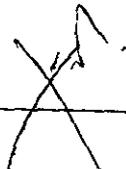
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Número de Registro Definitivo de Tesis:



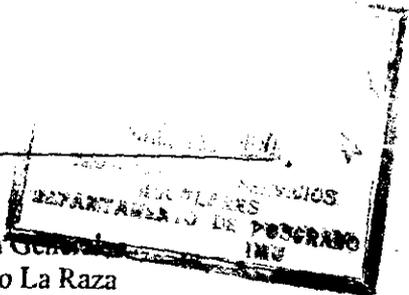
Dr. Arturo Robles Páramo
Jefe de Educación e Investigaciones Médicas.



Dr. José Ferrig Rodríguez
Titular del Curso de Especialización Médica en Cirugía General
Médico de Base en Jefe del Servicio de Cirugía General,
Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.



Dr. Alejandro Pastrana Murguía
Médico Residente del Cuarto año de Cirugía General
Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza



INVESTIGACION CLINICA

Título : El Papel de la Antitrombina III en el Riesgo de Trombosis del Injerto en pacientes con Transplante Renal.

Nombre : Alejandro Pastrana Murguía.
Residente de Cuarto Año de Cirugía General.

Asesor : Dr. Alfonso Espinoza González.
Jefe de ~~Terapia Intensiva~~ de la Unidad de Transplantes del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

Asesor : Dr. Jesús Múgica Hernández
Médico Internista del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.
Miembro del Comité de Investigación del Servicio de Enseñanza del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Proyecto

Desarrollado en: Unidad de Transplantes del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

SEDE DEL ESTUDIO:
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CIUDAD DE MEXICO

UNIDAD DE TRANSPLANTES

ASESOR RESPONSABLE:
DR. ALFONSO ESPINOZA GONZALEZ
TERAPIA INTENSIVA DE LA UNIDAD DE TRANSPLANTES
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO LA RAZA, IMSS
CIUDAD DE MEXICO

INDICE:

Resumen (español)	8
Resumen (inglés)	9
Introducción	10
Planteamiento del Problema	14
Hipótesis	15
Material y Métodos	16
Facultad y Aspectos Eticos	22
Resultados	24
Discusión	27
Conclusiones	31
Bibliografía	32
Anexo 1	35
Anexo 2	36

AGRADECIMIENTOS:

Inicialmente quiero dar gracias a Dios, que siempre ha estado conmigo, por haberme permitido abrazar con fe la necesaria pasión para recorrer el difícil y largo camino del aprendizaje del arte de servir con prestancia, eficiencia y honestidad.

Pero el camino no se puede cubrir sin la infraestructura que nos brinda la familia, por lo que agradezco infinitamente a mis padres que empeñaron su mejor esfuerzo, generosos e incansables. ...sólo por una promesa. A mis hermanos por soportarme y apuntalar la relación familiar...simplemente me son necesarios. A mis tías Mary y Valentina por quererme y escucharme ...debieran ser eternas. Especialmente a Paty... ella siempre sabrá porqué. A Juanito por toda su generosa experiencia. A Esteban y Cristina por su cariño y confianza ...a Carlos por el enorme aliciente que representa. A la Sra. Rosa y Bere por su incondicionalidad... por compartir su vida con nosotros.

El camino se aligera en los momentos más difíciles cuando recordamos el ejemplo de los que nos precedieron, por lo que agradezco al Sr. Pedro Pastrana Pérez por el orgullo de familia que fabricó con trabajo...gracias abuelo. A mi tía Tina por todo su amor y atención. A Ventura y Andrés que me mostraron mis alcances y limitaciones... por su confianza. Al Sr. Leopoldo Garibay que nos enseñó como debe ser un caballero...amigo que extrañaremos siempre. A mi tío Pedro que le dio un giro a mi vida, en quién siempre pienso para no defraudar el orgullo que sentía por mí. Gracias a todos ellos por quién nunca nos cansaremos de llorar.

Recorrer el camino del aprendizaje siempre será más fácil si contamos con la tutela de maestros como el Dr. Alfonso Espinoza quién puso este proyecto en mis manos. Al Dr. Jesús Múgica quién prestó amablemente sus conocimientos para asesorarme. A todos y cada uno de los profesores que invirtieron su tiempo y atención para guiar a buen destino a un grupo de novatos. Para ellos mi admiración y respeto.

En el transcurso de las adversidades, una palabra de aliento es muy valiosa, mucho más si se trata de cariño fraterno y sincero, por eso tengo un agradecimiento muy particular para "la banda": a Pedro, Maribel y Viridiana; a Martín y Claudia, a Omar y Paulina; a Israel ("el japo") y Bertha; a Osvaldo, Israel ("el cuco"), Polo, Juan Manuel, Gabo.

Con especial cariño a Andy y su familia; a Gerardo y su familia; al querido Alejandro ("el Chamuco") y su familia; a la familia Garibay y a la familia García.

En particular Gracias a Chiapas, a su gente y su cultura, a su hospitalidad y su riqueza, al equipo que colaboró conmigo en la exploración de nuestros alcances y nuestros límites: Robert, Lupita, Meche, Fer, Juanita, Sofi.

Especialmente quiero agradecer a Luz porque, en uso de su libertad, decidió arriesgarse a compartir su tiempo conmigo y regalarme parte de su vida, poniendo ambos en mis manos.

Pero todo el trabajo empleado en la consecución de este objetivo esta dedicado, con agradecimiento, a todas las personas que en el momento de la aflicción y el malestar por una enfermedad, han depositado su pasado, su pudor, su dolor, su angustia, su confianza, con la única esperanza de que podamos ser capaces de ayudarles a sobreponerse, en espera de reintegrarse a su vida habitual. A todos ellos que nos han permitido encontrar el verdadero sentido humano de la Medicina, Gracias.

RESUMEN

Título: El Papel de la Antitrombina III en el Riesgo de Trombosis del Injerto en Pacientes con Transplante Renal.

Objetivo: Definir el papel de la Antitrombina III (ATIII) en eventos como trombosis de la microcirculación del injerto, en pacientes con transplante renal.

Material y Métodos: Se realizó la determinación de ATIII en plasma de 28 pacientes durante dos fases, la primera, previo a la cirugía y la segunda posterior al transplante, dividiéndose en dos grupos: Grupo 1 sin rechazo y Grupo 2 con rechazo. Los valores normales de referencia de ATIII fueron de 80% a 120%. Se excluyeron pacientes que presentaron eventos trombóticos, discrasias sanguíneas o terapia transfusional.

Resultados: El 100% presentaron proteinuria. En la determinación de Antitrombina III posterior al transplante, se encontró una media de 106, con una DE de 13, es decir, en rango de normalidad. En relación con los niveles de Antitrombina con el tipo de rechazo, se encontró una media de 104.5 (+- 16.2) para el grupo sin rechazo y de 109.58 (+- 8.0) para el grupo con rechazo, con una $p= 0.3287$, es decir, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: La evidencia encontrada se refiere a que los niveles de Antitrombina plasmática no disminuyen en el paciente que recibe un transplante renal, a pesar de que presente proteinuria, por lo que el riesgo de trombosis del injerto en los pacientes que han recibido un transplante renal, con deficiencia de Antitrombina III o sin ella, es similar

Palabras Clave: Antitrombina, Proteinuria, Trombosis, Transplante, Injerto.

SUMMARY

Title: The Role of Antithrombin in the Risk of Thrombosis of the graft in Patients with Renal Transplantation.

Objective: To define the role that ATIII acts on events as the microcirculation thrombosis of the graft, in patients with renal transplantation.

Methods: The determination of the ATIII in the plasma of 28 patients with renal transplantation was made through two phases, the first before surgery and the second after the transplantation. The patients were separated in two groups: Group 1 without rejection and Group 2 with the presence of rejection. The ATIII determinations were processed by an automated method, taking the reference normal value of 80% to 120%. The patients, who present thrombotic events or any type of hematological deficiency or under transfusional therapy, were excluded.

Results: In 100% the proteinuria was present. In the ATIII determination after the transplantation, we found a mean of 106, with a SD of 13, which it is normal. In the relationship between ATIII levels with the rejection type we found a mean of 104.5 (+- 16.2) in the group without rejection and 109.58 (+-8.0) in the group with rejection ($p= 0.3287$) which means there's no difference with statistical significance.

Conclusion: The evidence we found means that the plasmatic ATIII levels it doesn't fall in the patients who receive a renal transplantation in spite of the presence of proteinuria. For those reason the risk of thrombosis of the graft in the patient who receive a renal transplantation, with ATIII deficiency or without it, it is similar.

Key Words: Antithrombin, transplantation, graft, thrombosis, proteinuria.

INTRODUCCION

Dentro de la afanosa investigación de los diferentes factores de causalidad en el rechazo de aloinjertos, el estudio histopatológico por medio de biopsias nos ha permitido reconocer a través de los cambios tisulares, la presencia de diferentes mecanismos que desencadenan éstos cambios, siendo el principal el depósito de fibrina en el órgano aloinjertado⁽¹⁾

Los cambios principales que se presentan son:

- a) Infiltración perivascular de células redondas, la cuál alcanza el pico máximo a las 48 horas, diseminándose e infiltrándose al espacio intersticial; además se acumulan diversas células como basófilos, histiocitos y macrófagos.
- b) Las células linfoides sensibilizadas liberan varios mediadores de inflamación lesionando directamente las membranas de células vecinas, esto sumado a la fijación de complemento, produce factores quimiotácticos, anafilotoxinas y otras cininas que derivan en un aumento importante de la permeabilidad capilar y por lo tanto proteinuria⁽²⁾⁽³⁾.

c) Las células dañadas liberan compuestos adicionales que contribuyen a la infiltración por Polimorfonucleares (PMN) y otras células. Los PMN liberan aminas vasoactivas (que incluyen histamina o serotonina) así como factores adicionales que promueven la permeabilidad vascular y mayor proteinuria⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Como resultado de éstos cambios los vasos pequeños se taponan con fibrina y plaquetas originando el estado patológico de Trombosis⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

En teoría el depósito de Fibrina en el órgano aloinjertado se origina por:

- 1) Activación de la cascada de la coagulación tanto por la vía extrínseca (por daño a la membrana de células endoteliales) como por la vía intrínseca (por activación del factor XII o de Hageman)⁽⁸⁾⁽⁹⁾.
- 2) Como resultado de un estado de hipercoagulabilidad que se define como un estado en el que existe un incremento en los niveles plasmáticos de los factores procoagulantes (trombina, calicreína, factores IX, X, XI, XII) con un descenso en los niveles de inhibidores fisiológicos plasmáticos (Antitrombina III, Proteína S, C, alfa 2 antiplasmina, alfa 2 antitripsina) así como un incremento en la actividad plaquetaria⁽¹⁰⁾, que

puede ser de dos tipos: Primario (defecto hereditario) o Secundario (Adquirido)⁽¹¹⁾.

Dentro de los inhibidores fisiológicos plasmáticos, la Antitrombina III ⁽¹²⁾ se describe como una alfa globulina 2 con un peso molecular cercano a los 58,000 daltons⁽¹³⁾, actúa inhibiendo cerca del 70% del sistema de las serinas, proteasas procoagulantes, aunque existen estudios que describen su efecto inhibitorio del 80% al 90% mientras que otros sistemas solamente del 5 al 10%.

Investigaciones realizadas determinaron una serie de mecanismos que originan una deficiencia de Antitrombina III:

- 1) Incremento en el catabolismo de proteínas.
- 2) Pérdida del compartimento intracelular como sucede en las enfermedades renales, y como ocurre específicamente en el Síndrome Nefrótico condicionando proteinuria⁽¹⁴⁾.

- 3) Incremento en su consumo por la generación de niveles plasmáticos de serinas proteasas como sucede en la Coagulación Intravascular Diseminada.
- 4) Defecto en la síntesis, hereditaria o adquirida⁽¹⁵⁾.

Estudios inmunocitoquímicos han demostrado que la Antitrombina III sulfato de heparán, es una vía anticoagulante en los riñones humanos, localizándose por biopsia en el endotelio vascular⁽¹⁶⁾, así como otros autores han demostrado correlación entre la deficiencia de Antitrombina III y un estado de hipercoagulabilidad que puede representar un factor de riesgo para el desarrollo de otras patologías, como lo hizo Dickerson y cols. En 1997 ⁽¹⁷⁾ encontrando la deficiencia de Antitrombina III como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de Enfermedad de las arterias coronarias. Por todo lo anterior consideramos importante definir el papel de la Antitrombina III en eventos como el rechazo del injerto renal, ya que la disminución de sus niveles plasmáticos puede comprometer la viabilidad del injerto al nivel de la microcirculación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los factores principales que pueden originar deficiencia de Antitrombina III y por lo tanto un estado de Hipercoagulabilidad en los pacientes con Transplante Renal son:

- I. - Incremento de catabolismo proteico como sucede en el manejo crónico con esteroides.
- II.- Proteinuria por el aumento de permeabilidad capilar secundario a fijación del complemento, anafilotoxinas y otras cininas, liberadas por lesión celular condicionada por los mediadores de la inflamación a su vez liberadas por células linfoides sensibilizadas.

Basándose en lo anterior:

¿Existe mayor riesgo de Trombosis del Injerto Renal en los pacientes transplantados secundario a la deficiencia de Antitrombina III?

HIPOTESIS

Los sujetos con deficiencia de Antitrombina III tienen mayor riesgo de trombosis del injerto que aquellos con niveles de Antitrombina III normal o elevada en pacientes con trasplante renal.

HIPOTESIS NULA

El riesgo de trombosis del injerto en los pacientes que han recibido un trasplante renal, con deficiencia de Antitrombina III o sin ella, es similar.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó en la Unidad de Transplantes del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, y en el Laboratorio de Hematología y Coagulación del quinto piso del mismo Hospital, en un periodo aproximado de 30 días, realizándose la determinación de Antitrombina III en plasma de un total de 28

pacientes en dos fases, la primera, previo a la cirugía y la segunda, posterior al transplante de riñón, los cuáles se dividieron en dos grupos:

Grupo I.- Pacientes con transplante de riñón sin rechazo.

Grupo II.- Pacientes con transplante de riñón con presencia de rechazo.

La determinación de Antitrombina III es por medio de la técnica que se realiza en plasma pobre en plaquetas, para esto se obtuvo sangre total combinándose con nitrato de sodio al 3.8%, posteriormente se mezclaron nueve partes de sangre con un volumen de citrato de sodio y se centrifugó la muestra a 4 grados centígrados de temperatura, durante 15 minutos, a 3000 R.P.M. Se separó el plasma en tubos de plástico y se realizaron las pruebas en

las primeras cuatro horas o se congeló a -70 grados centígrados hasta su procesamiento.

Las determinaciones de Antitrombina III se realizaron por un método automatizado en un equipo ACL 200 de Instrumentation Laboratory con kits de la misma casa comercial, los cuáles están elaborados con substratos cromogénicos de acuerdo a instrucciones del fabricante.

Los valores normales de referencia para Antitrombina III fueron de 80% a 120%.

Se recabaron los siguientes datos en una hoja* especial, correspondientes a los grupos I y II:

- Nombre.
- Edad.
- Sexo.
- Tipo de Transplante (de Donador Vivo Relacionado o de Donador Cadavérico).

* Ver anexo 1

- Presencia o no de infecciones y su tipo.
- Presencia o no de Proteinuria.
- Determinación de Antitrombina III.
- Tiempo de Vida del Transplante al momento de la determinación.
- Presencia o no de rechazo y su tipo (agudo o crónico).

Diseño:

Observacional, Prospectivo, Transversal, Comparativo, Estudio de Casos y Controles, Abierto.

Grupos de Estudio:

Pacientes con transplante de riñón, de donador cadavérico o de donador vivo relacionado, con proteinuria. En el Grupo I sin rechazo, en el Grupo II con rechazo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

Todo aquél paciente transplantado de riñón:

- Que haya presentado proteinuria;
- Que esté bajo tratamiento médico con esteroides;
- Retransplantados;
- Con o sin eventos de rechazo agudo o crónico.

Criterios de No Inclusión:

Todo aquél paciente que:

- Que requiera para su manejo de catéter de Tenckhoff o de diálisis;
- Que requiera para su manejo de hemodiálisis.
- Que han tenido tratamiento médico irregular por falta de apego.

- Pacientes que presenten pérdida de la función renal por complicaciones quirúrgicas como: estenosis de la arteria renal, Hidronefrosis secundaria a estenosis ureteral, bajo flujo esplácnico, sepsis, etc.

Criterios de Exclusión:

Todo aquél paciente con transplante renal que: haya presentado eventos trombóticos en el ámbito sistémico, algún tipo de discrasia sanguínea o que se encuentre bajo terapia transfusional (plasma fresco congelado, sangre total, crioprecipitados u otras fracciones).

- Haya presentado eventos trombóticos en el nivel sistémico;
- Algún tipo de discrasia sanguínea;
- Paciente bajo terapia transfusional (plasma fresco congelado, sangre total, crioprecipitados u otras fracciones).

Análisis de Datos:

Se establecerá una base de datos para poder realizar el análisis estadístico en el programa EPI 6.0, utilizando análisis univariado así como la realización de Test exacto de Fisher, Desviación estándar para comparar resultados entre los grupos, así como la realización de la prueba epidemiológica denominada razón de momios o razón de productos cruzados

FACULTAD Y ASPECTOS ETICOS

El estudio se realizó sin contratiempos al tomar muestras de sangre con técnica habitual, a los pacientes que acuden a control a la consulta externa de la Unidad de Transplantes o a los pacientes hospitalizados cuando presentan un evento de rechazo, previo consentimiento informado del paciente* y de sus padres en caso de menores de edad, transportando la muestra inmediatamente al laboratorio donde se inició el procesamiento, cumpliendo con los requerimientos específicos de temperatura y forma de transporte para la muestra.

RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

Sólo se requirió de los tubos preparados en el propio laboratorio con anticoagulante y el material necesario para la toma de las muestras de sangre en forma habitual (jeringas, agujas etc.). El método automatizado se realizó

* Ver Anexo 2

con un equipo ACL 200 que se encuentra en el propio laboratorio y los kits de reactivo fueron proporcionados por la misma casa comercial.

La muestra fue tomada bajo técnica habitual por los propios investigadores, auxiliados por el personal de enfermería de la Unidad de Transplantes y fue procesada por los químicos del Laboratorio de Hematología y Coagulación del Hospital General del Centro Médico La Raza.

RESULTADOS

Se realizó el análisis de resultados del grupo en estudio, distribuidos de la siguiente manera:

En un total de 28 pacientes, la media de edad fue de 18 años con un mínimo de 8 años y un máximo de 26 años, con una Desviación estándar (DE) de 5, de éstos el 50% (n= 14) fue del género femenino y el 50% del género masculino. El 78% (n=22) de los pacientes recibieron un trasplante de Donador Vivo Relacionado y el 22% (n=6) lo recibieron de un Donador Cadavérico.

Del total, el 36% (n=10) de los pacientes no presentaron infección y el 64% sí presentaron infección, siendo la mayor en frecuencia, la infección de vías urinarias, con 46% del total de pacientes (n=13), mientras que el resto de los pacientes infectados presentaron infección de vías urinarias en algún momento de su evolución clínica o asociada a otras infecciones como por Citomegalovirus 14% (n=4) o por neumococo (4%).

Del 36% (n=10) de los pacientes que no presentaron infección, el 25% fueron hombres (n=7) y el 11% fueron mujeres. De los pacientes que presentaron infección, el 39% (n=11) fueron mujeres y el 25% fueron hombres (n=7). El 100% de los pacientes presentó proteinuria.

En la determinación de Antitrombina III posterior al trasplante, se encontró una media de 106, con una desviación estándar de 13, es decir, dentro del rango de normalidad. El tipo de tratamiento fue el mismo para todos, con una media de 49 meses, con 28 meses como DE. Del total de pacientes, el 57% (n=16) no presentaron rechazo, 18% (n=5) tuvieron rechazo agudo, 25% (n=7) con rechazo crónico, de estos pacientes 2 fueron masculinos y 5 fueron femeninos (es decir $p=0.41985027$), por lo que no existe asociación estadísticamente significativa entre el género y el tipo de rechazo.

En cuanto a la relación de los niveles de Antitrombina con el tipo de rechazo, se encontró una media de 104.5 (+- 16.2) para el grupo sin rechazo y de 109.58 (+- 8.0) para el grupo con rechazo, con una $p=0.3287$ para el test ANOVA para datos distribuidos normalmente, y de $p=0.3525$ para el test de Mann-Whitney, por lo que no hubo diferencia estadísticamente significativa.

El análisis de las determinaciones de Antitrombina en relación con la presencia o no de infecciones, resultaron en una media de 104.5 (DE 18.3) para el grupo sin presencia de infección y una media de 107.8 (DE 10.08) para el grupo que presentó infección, resultando un valor de $p=0.5307$ es decir, no hay una relación estadísticamente significativa.

De todo el grupo de pacientes, 16 no presentaron ningún tipo de rechazo, siendo 13 de Donador Vivo Relacionado y 3 de Donador Cadavérico, realizándose un análisis de productos cruzados (denominado también razón de momios) con una $p=0.9469$ es decir, no hubo diferencias significativas.

DISCUSIÓN

De acuerdo a lo previamente establecido en nuestro marco teórico y respaldado por la revisión realizada por van Boven (et al.) en 1997 en Holanda⁽¹⁹⁾, el estado de Hipercoagulabilidad ocurre cuando existe en plasma una deficiencia de Antitrombina, la cuál puede ser inherente o adquirida. Esta falla para regular adecuadamente la actividad de las proteinasas de la coagulación puede, con provocación adicional, resultar en la formación de un coagulo y en la presentación clínica de enfermedad tromboembólica.

Un ejemplo de lo anterior lo refieren Nagaraja y Christopher en el Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias en Bangalore, India⁽²⁰⁾, al referir la deficiencia de Antitrombina como un importante factor de riesgo potencial para trombosis, tras un estudio de 56 pacientes, menores de 40 años, que presentaron Enfermedad Vasular Cerebral de etiología desconocida.

Basándose en lo anterior, es importante referir que la Antitrombina es un inhibidor de la proteasa de serina, que es crítica en el mantenimiento de la resistencia vascular a la formación de trombos.

En 1999, Torry et. al, en Indianapolis⁽²¹⁾, refiere la presencia de una asociación entre la concentración sérica baja de Antitrombina y enfermedad renal, lo que sugiere que el riñón desempeña algún papel en la conservación de la Antitrombina plasmática. En su estudio, Torry et. al demostraron la presencia de una intensa reactividad de Antitrombina en la membrana basal de los túbulos colectores y distales. Las determinaciones semicuantitativas de Antitrombina intraepitelial estuvieron disminuidas significativamente en las biopsias renales, obtenidas 30 minutos después de la anastomosis, comparado con biopsias del mismo órgano, obtenidas antes de la anastomosis, en riñones de pacientes donadores sanos, por lo que concluye que la Antitrombina, probablemente asociada a heparan-sulfato se encuentre en el interior de células epiteliales renales proximales, donde el último paso de ésta es aún desconocido, pero que puede representar un mecanismo por el cuál el riñón ayuda a mantener las concentraciones plasmáticas de Antitrombina.

El mismo Torry et. al., en el Instituto Metodista de Investigación⁽²²⁾, previamente en 1998, refiere que la Antitrombina se encuentra en la microvasculatura y túbulos de riñones normales y transplantados, partiendo de que además de que existe una disminución de la Antitrombina vascular

asociada con disfunción del injerto renal. no se conocía la significancia clínica o en la distribución de la Antitrombina tubular. Se estudiaron inmunohistoquímicamente biopsias obtenidas de los riñones de donadores sanos durante el transplante, encontrando que los injertos con depleción de la Antitrombina tubular en el transplante tuvieron concentraciones significativamente más altas de creatinina plasmática al tercer día postoperatorio, concluyendo que la disminución de la Antitrombina tubular depletada durante el transplante esta asociada con una función temprana disminuida del injerto renal y que esto puede identificar pacientes en riesgo de complicaciones.

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de Antitrombina antes y después del transplante, permaneciendo la concentración en niveles considerados como normales. Tampoco encontramos diferencias significativas en relación con la concentración plasmática de Antitrombina y la presencia de rechazo, lo cuál refleja el carácter multifactorial del origen del mismo, ya sea agudo o crónico. No encontramos diferencias significativas en relación con la presencia o no de infecciones y las concentraciones de Antitrombina, permaneciendo estas en niveles normales. Esto no significa que nuestro estudio se contraponga con las

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

conclusiones antes descritas, sino por el contrario, estamos de acuerdo con el estado de hipercoagulabilidad desarrollado a partir de una deficiencia de Antitrombina, inherente o adquirida; sin embargo, específicamente en el injerto renal, la evidencia que encontramos se refiere a que los niveles de Antitrombina plasmática no disminuyen en el paciente que recibe un trasplante renal, a pesar de que presente proteinuria, pero que la concentración tubular de Antitrombina, referida por Torry, sí puede ser un indicador de la función renal del injerto en el postoperatorio inmediato.

CONCLUSIONES

En función de los resultados obtenidos y el análisis estadístico realizado, podemos concluir que el riesgo de trombosis del injerto en los pacientes que han recibido un trasplante renal, con deficiencia de Antitrombina III o sin ella, es similar.

Aún así, es necesario seguir evaluando el papel de la Antitrombina no sólo a nivel plasmático, sino tisular, para comprender por completo el papel de esta proteína en relación directa a la fisiología que tendrá repercusión final en la sobrevida del injerto renal.

BIBLIOGRAFIA

1. Bach FH, Sachs DH. Transplantation Immunology. *New Eng J. Med.* 1987. 317:489.
2. Golub ES, Green DR. *Immunology: A synthesis.* Sunderland, Sinauer Associates. 1991
3. Morris PJ (Ed). *Kidney Transplantation: Principles and Practice.* New York, Grune & Stratton. 1984.
4. Calne RY (Ed). *Transplantation Immunology: Clinical and Experimental.* Oxford, Oxford Medical. 1984.
5. Hayry P, Von Willebrand E. Transplant aspiration cytology. *Transplantation.* 1984. 38:7.
6. Keown PA, Stiller CB. *Kidney Transplantation.* *Surg Clin North Am* 1986. 66: 517.
7. Mendez-Picon G, Posner MS, et al. The effect of delay function on long term survival of renal allograft. *Surg Gynecol Obstet* 1986, 161: 351.

8. Thomas JH. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Trombosis. *Am J Surg.* 1990. 160:597-598.
9. Roger LB. Hipercoagulabilidad y Trombosis. *Clinicas Médicas de Norteamérica.* 1994. 78(3), 653-685.
10. Colman RN. Trombotic Disorder. Colman RN *Haemostasis and Trombosis.* Bick B. *Haematology.* JB Lippincot. 1987, 1061-1068.
11. Ratnoff OD Forbes. Normal Haemostatic mechanics. En Ratnoff OD *Disorders of Haemostasis* 2nd ed, WB 1993:1557-1565.
12. Prochownick Ev, Antonaraskis S, Molecular heterogenicity in inheria antitrombin III deficiency. *New England Journal of Medicine.* 1983, 308-1549.
13. Broze GJ, Tollefsen DM. Regulation of blood coagulation by protease inhibitors. En : Stamatoyannopoulos G. Nienhuis AW. Varmus H, eds. *The Molecular Basis of Blood Diseases.* Philadelphia, PA: 1994:629-656.
14. Eberhard FM. Antithrombin: Its Physiological Importance and Role in Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin in Thromb and Hemost,* 1998, 24, 1.

15. Kauffman RH, Veltpanp J. Acquired Antitrombin deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrom. *Am J Med*, 1971, 127, 1021.
16. Absher E, Labarrere Ca, Endothelial heparan sulfate antitrombin III natural anticoagulant pathway in normal and transplanted human kidneys. *Transplantation* 1992, Apr 53, (4), 828-834.
17. Dickerson MJ. Is low AT III a Significant risk factor for Coronary Disease? *Anecdotal Observations. Semin in Thromb and Hemost*, 1997, 23, 6.
18. Stoner, JA, Freeman RE, Planeación y toma de Decisiones, sus Herramientas y Técnicas, cap. 10, *Administración* 5ª Ed., 1994, pag. 312-313.
19. van Boven HH, Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin Hematol*, 1997, Jul 34, (3), 188-204.
20. Nagaraja D, Christopher R. Plasma Antithrombin III deficiency in ischaemic stroke in the young. *Neurol India*, 1999, Jun 47, (2), 155-156.
21. Torry RJ, Labarrere CA. Localization and characterization of Antithrombin in human Kidneys. *J Histochem Cytochem*, 1999, Mar 47, (3), 313-22.
22. Torry RJ, Labarrere CA. Tubular Antithrombin at transplantation determines subsequent renal allograft function. *Transplantation* 1998, Sep 27, 66, (6), 797-9.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ reconozco que se me ha proporcionado información amplia y precisa sobre los objetivos del estudio que se está realizando en la Unidad de Transplantes, de los beneficios probables para los pacientes como resultado del mismo y de la técnica para la recolección de las muestras de sangre, por lo que entiendo y declaro lo siguiente:

1. Se informó que el estudio se realizará en pacientes en protocolo de transplante de riñón y en pacientes transplantados de riñón.
2. Que el estudio se realizará a través de determinaciones en sangre por el laboratorio y la técnica para la obtención de las muestras de sangre.
3. Que se me ha informado con amplitud y claridad sobre todas y cada una de las molestias o efectos no deseados que puedo tener durante y después de la toma de las muestras.
4. Que me comprometo a asistir con oportunidad a revisión médica en caso de llegar a tener alguna duda o molestia o cuando se me indique.

Por lo anterior, es mi decisión libre, consciente e informada aceptar la toma de las muestras de sangre para la realización del estudio.

Firmo este consentimiento por mi libre voluntad en presencia de un testigo que yo escogí y sin haber estado sujeto(a) a ningún tipo de presión o coerción para hacerlo.

Lugar y Fecha

Aceptante

Testigo

Nombre y Firma

Nombre y Firma