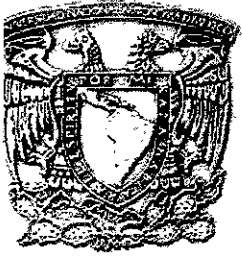


11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

60

SECRETARIA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

“CAUSAS Y FACTORES QUE PREDISPONEN A LA PÉRDIDA  
TARDÍA DEL TRASPLANTE RENAL”

ESTUDIO REALIZADO EN EL HGE HERMOSILLO SONORA

# TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD  
DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

*DR. ARTURO REYES MORENO*

*ASESOR: DR. ENRIQUE ROMERO B.*



HERMOSILLO, SONORA

FEBRERO DEL 2001



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.

Si no debe emprenderse la cura de los ojos sin la cabeza, ni de la cabeza sin el cuerpo, tampoco debe tratarse el cuerpo sin el alma;.. si muchas enfermedades se resisten a los esfuerzos de los médicos helenos procede de que desconocen el todo.....

( PLATÓN, Carmides )

# TESIS

## CAUSAS Y FACTORES QUE PREDISPONEN A LA PÉRDIDA TARDÍA DEL TRASPLANTE RENAL

AUTOR DE TESIS: Dr. Arturo Reyes Moreno

Residente de Medicina Interna



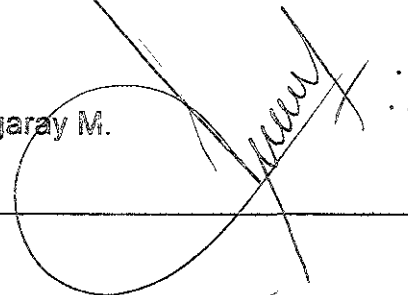
ASESOR DE TESIS: Dr. Enrique Romero B.

Jefe del Departamento de Nefrología



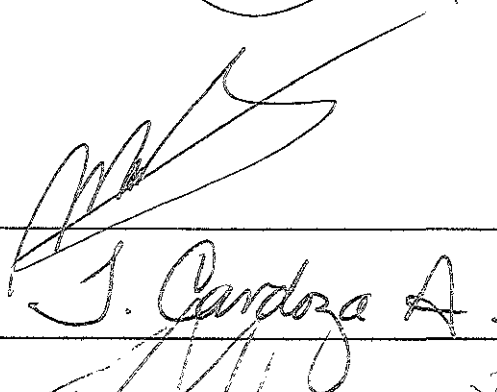
REVISOR DE TESIS: Profr. Miguel Norzagaray M.

Asesor de Investigación



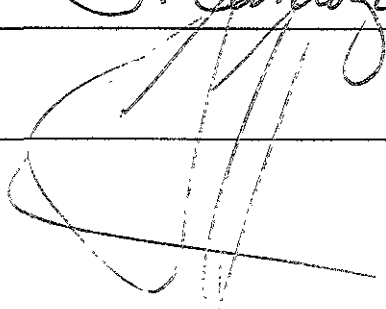
V.O.B.O:

Dr. Mauricio Beltrán Rascón  
Profesor Titular del Curso de MI



Dr. Jorge I. Cardoza Amador  
Jefe de Medicina Interna

Dr. Gustavo Sámano Tirado  
Jefe de Enseñanza del HGE



# AGRADECIMIENTOS

Agradezco en forma infinita y de una manera sincera a todo el personal médico, no solamente del servicio de Medicina Interna, sino de todo el Hospital, así como a todas aquellas personas que de alguna manera tuvieron que ver con mi formación académica, en especial al Dr. Jorge I. Cardoza, Dr. Gustavo Sámano, Dr. Enrique Romero B, Dr. Manuel Teyechea y al Dr. Gustavo Nevarez, los cuáles son excelentes clínicos y personas con un alto sentido humanitario.

Gracias al Profr. Miguel Norzagaray por su valiosa asesoría y revisión del presente trabajo.

Un agradecimiento especial a todos mis compañeros del servicio de Medicina Interna, quienes sin proponérselo me enseñaron muchas cosas a lo largo de estos cuatro años y espero que su amistad se conserve a través de los años, en especial a Aleida, a Calvo y a Carrillo.

## PRÓLOGO

En el tratamiento de la insuficiencia Renal Crónica Terminal, los métodos dialíticos y el trasplante renal han prolongado la vida de numerosos pacientes en nuestro Hospital General del Estado, sin embargo no estamos exentos de las complicaciones que originan la pérdida tardía del riñón trasplantado.

En esta tesis se presenta una panorámica de los acontecimientos históricos mundiales alrededor del trasplante renal hasta nuestro días, también se analizan las estadísticas de la supervivencia esperada en función de tiempo de los pacientes trasplantados de riñón, así como las causas de pérdida del aloinjerto y las complicaciones tardías del procedimiento; se analizan las causas inmunológicas y no inmunológicas de fracaso del trasplante. Se dedica un capítulo aparte de las causas de mortalidad de los pacientes trasplantados.

Seguidamente se pasa al análisis retrospectivo de los trasplantes renales en nuestro hospital de 1982 a 1999; un total de 82 trasplantes, la mayoría de donador vivo relacionado, discretamente más hombres que mujeres y predominantemente en el grupo de 20 a 29 años. La pérdida tardía del trasplante se presentó en el 18.2% y se debió básicamente a rechazo crónico. Los decesos principalmente se debieron a enfermedad cardiovascular e infecciones. Se hace un interesante comentario sobre los

factores de riesgo en nuestro pacientes así como de los esquemas de tratamientos inmunosupresores aplicados en el período de estudio.

Finalmente el autor propone importantes modificaciones en el control de los expedientes y en la sistematización del proceso de trasplante renal y sobre todo del seguimiento a largo plazo en una Clínica de Trasplante Renal, en donde se capacite adecuadamente a personal médico y paramédico para mejorar la supervivencia de ambos: pacientes y aloinjerto.

Los procesos dialfíticos son de gran utilidad en los pacientes que se encuentran en espera de trasplante renal a corto plazo y que ya cuentan con estudios favorables de histocompatibilidad; en el resto de los pacientes que sufren de Insuficiencia Renal Crónica Terminal, la decisión de trasplante deberá fundamentarse en la calidad de vida de pacientes y realizarse sólo si los beneficios superan a los riesgos.

Dr. Jorge I. Cardoza Amador.

# ÍNDICE

PRESENTACIÓN.....01

INTRODUCCIÓN.....02

## CAPITULO I MARCO TEÓRICO

1.- Antecedentes históricos.....04

2.- Causas de pérdida tardía del trasplante renal.....06

3.- Factores que influyen en la supervivencia del trasplante renal.....13

4.- Causas de muerte del paciente con trasplante renal.....20

## CAPITULO II MARCO CONTEXTUAL

1.- Material y métodos.....23

1.2.- Descripción del entorno.....25

## CAPITULO III METODOLOGÍA

1.- Problema.....26

2.- Justificación del problema.....26

3.- Hipótesis.....26

4.- Descripción del estudio.....26



## CAPITULO IV RESULTADOS Y CONCLUSIONES

1.- Resultados.....	27
2.- Conclusiones.....	31
3.- Análisis.....	33
4.- Sugerencias.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	37

## PRESENTACIÓN:

El hombre tiene la capacidad de imaginar, de soñar y de crear, pero, al estar consciente de su realidad y de sus limitaciones como individuo le angustia la temporalidad, la idea de su desaparición de la tierra le provoca inseguridad por lo que se aferra a la religión, que le ofrece vida eterna; pero, al mismo tiempo, por su facultad de creación trabaja en la búsqueda de procedimientos que permitan prolongar su existencia, como es el TRASPLANTAR ÓRGANOS, por lo que emplea sus conocimientos y su energía en superar su realidad.

Con esta angustia existencial se refugió primero en la mitología, creando quimeras, dioses y semidioses, mitad hombre, mitad bestia, siempre en busca de aumentar sus capacidades y de prolongar su vida. En la propia religión cristiana se cuenta con el extraordinario relato de los santos Cosme y Damián que durante el siglo XIII fueron capaces de trasplantar piernas de moros a cristianos durante las guerras santas, pero no fue hasta el siglo XVIII, cuando surgieron los primeros conocimientos sobre el trasplante de órganos, el cuál se hace realidad hasta el siglo XX, consolidándose esta práctica, como un recurso terapéutico en el manejo de enfermedades con disfunción de órganos factibles de curación mediante un trasplante.

# CAUSAS Y FACTORES QUE PREDISPONEN A LA PÉRDIDA TARDÍA DEL TRASPLANTE RENAL

## INTRODUCCIÓN:

El trasplante renal es el tratamiento curativo de la insuficiencia renal crónica y debe ser una opción terapéutica disponible en todos los centros médicos que atiendan enfermos con nefropatía en fase terminal, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y permitirles volver a una vida productiva, siendo una finalidad a largo plazo.

Actualmente con la aparición de nuevas drogas, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y el conocimiento de los factores que favorecen el injerto induciendo tolerancia se logran trasplantes exitosos, pero a pesar de estos avances, la supervivencia a largo plazo aún se encuentra limitada principalmente por el rechazo crónico, el cual esta condicionado por una serie de factores que deben ser reconocidos en forma temprana.

El manejo del paciente con sospecha de pérdida tardía del trasplante debe ser cauteloso con la finalidad de agotar todas las posibilidades terapéuticas para prolongar la función del injerto y la vida del paciente, con el conocimiento de que el trasplante es uno de los procedimientos quirúrgicos que se limitan a un solo recurso, la disponibilidad de un órgano adecuado, esta limitación, lo mismo que el

sacrificio que hace el donador al ofrecer sus órganos con el fin de devolver la salud al receptor, plantea una gran responsabilidad sobre el médico que realiza trasplantes, por lo que al efectuarse un injerto, el receptor debe ser evaluado en forma integral y su manejo debe realizarse por un equipo especializado y multidisciplinario.

# CAPITULO I MARCO TEÓRICO

## 1. - ANTECEDENTES HISTÓRICOS:

Históricamente han existido numerosos investigadores en todo el mundo y sin pretender realizar un perfil histórico completo, se mencionarán a continuación algunos autores que durante el siglo XX fundamentaron las bases del trasplante.

La primera figura en los albores del siglo pasado es sin lugar a dudas el cirujano francés Alexis Carrel, quien con Guthrie describe en 1902 la técnica quirúrgica de las anastomosis vasculares de los órganos. En 1906, M. Jaboulay y E. Unger en 1910 describen la técnica del trasplante renal y los fenómenos inmunológicos que ocurren durante el mismo. Voronoy, cirujano soviético realiza en 1933 el primer trasplante renal, aunque este falló por incompatibilidad del grupo sanguíneo y por isquemia prolongada del órgano. Gorer, en 1937 identifica los antígenos de histocompatibilidad y sugiere que los antígenos presentes en el injerto pero ausentes en el huésped eran capaces de destruir el trasplante. En 1944 Medawar establece que el rechazo es un mecanismo inmunológico. Dausett y Amos en 1952, demuestran la presencia de antígenos de histocompatibilidad en la superficie de leucocitos permitiendo la tipificación de los tejidos. En 1954 Murray y Merrill, realizan el primer trasplante renal exitoso entre gemelos idénticos. Félix

Rapaport en 1960 describe los acontecimientos inmunológicos que tienen lugar cuando un tejido es trasplantado de un individuo a otro.

Durante la década de los 60, un grupo de investigadores encabezados por Murray, Dealey y Hamburguer utilizan la irradiación total del receptor para suprimir la respuesta inmunológica con el objetivo de prevenir el rechazo y Starzl utiliza las primeras drogas inmunosupresoras como la 6-mercaptopurina, los esteroides y la azathioprina, logrando buenos resultados a largo plazo.

Así, se inició una intensa búsqueda de procedimientos y de drogas eficaces para controlar el fenómeno de rechazo, de esta manera se incorporaron nuevos esquemas inmunosupresores, apareciendo en la década de los 80' la ciclosporina A, los anticuerpos monoclonales, los sueros antilinfocíticos, lo que representó un progreso en el trasplante de órganos sólidos.

Al principio de los 90's los únicos fármacos aprobados para prevenir y tratar el rechazo eran esteroides, azathioprina, ciclosporina y anticuerpos monoclonales y globulina antitímocítica, sin embargo en los últimos años, se han aprobado una nueva formulación de ciclosporina A en microemulsión (neoral), el mofetilmicofenolato (celcept) y el tacrolimo FK506 (Prograf) para su aplicación clínica, que junto con los avances en las técnicas quirúrgicas, en los cuidados postoperatorios del paciente trasplantado y demás, han hecho cada vez más seguro un antiguo sueño del hombre TRASPLANTAR ÓRGANOS.

## 2. - CAUSAS DE PÉRDIDA DEL TRASPLANTE RENAL

Los resultados del trasplante renal han mejorado de manera notable durante los últimos 20 años, estos progresos se pueden evaluar examinando los registros de los United Network For Organ Sharing (UNOS), siendo la supervivencia promedio del órgano trasplantado al año, a los cinco y proyectada a los 10 años en trasplantes de donador cadavérico de 82, 60 y 44% respectivamente, mientras que para el donador vivo fue de 92, 81 y 62%.

Actualmente la supervivencia de los pacientes al año y a los cinco años es de 95 y 86% en los receptores de trasplantes de cadáver; de 98 y 93% en los provenientes de donador vivo y se espera que más del 75% de los receptores vivan por lo menos 10 años (1,2).

A pesar de la mejoría en los resultados en la supervivencia del trasplante renal hay una disminución persistente en la sobrevida del paciente y una pérdida continua de la función del injerto que persiste en el segundo y tercer decenios. Se ha informado que hay una mortalidad anual de 3 a 4 % en el segundo decenio y un 2 a 3% adicional de los pacientes sufren una pérdida del injerto cada año secundario a complicaciones médicas y quirúrgicas (3).

Las complicaciones del trasplante renal se pueden dividir en tempranas y tardías, según ocurran en plazo de seis meses o después durante el periodo subsecuente al trasplante.

Las complicaciones tardías que son de interés para el presente trabajo y para fines prácticos se pueden dividir de la siguiente forma:

### 1.- PRERRENAL:

- Estenosis de la arteria renal
- Enfermedad vascular oclusiva

### 2.- RENAL:

- Rechazo crónico
- Nefrotoxicidad por ciclosporina
- Suspensión de la inmunosupresión
- Recurrencia de la enfermedad primaria
- Glomerulonefritis de novo

### 3.- POSRENAL:

- Obstrucción urinaria: estenosis ureteral, reflujo vesicoureteral, vejiga neurogénica, estenosis uretral

A continuación se presentará una descripción de las complicaciones antes señaladas:

#### 2.1.- ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL:

Es una complicación que puede ocurrir con prontitud o muchos años después del trasplante. La estenosis puede estar relacionada con problemas técnicos de la anastomosis o con aterosclerosis de la arteria iliaca, manifestándose



clínicamente con hipertensión arterial de difícil control y disminución repentina de la función renal, después del tratamiento de la hipertensión con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el diagnóstico se confirma por medio de arteriografía, siendo difícil la corrección quirúrgica a causa de la cicatriz que encierra los vasos y es de gran magnitud la pérdida de la anastomosis y del injerto (1,3).

## **2.2.- ENFERMEDAD VASCULAR OCLUSIVA:**

La trombosis de la arteria renal se debe casi siempre a complicaciones técnicas y es secundaria a torsión o doblez de los vasos sanguíneos durante la colocación del riñón, si se quiere salvar el riñón, será necesario el conocimiento oportuno de esta complicación, debiendo sospecharse en caso de anuria repentina. El tratamiento consiste en trombectomía (1,3).

La trombosis de la vena renal se manifiesta por tumefacción del injerto, clínicamente hay hematuria, disminución del gasto urinario, proteinuria y concentración creciente de creatinina, pudiendo ser este fenómeno secundario a problemas técnicos relacionados con el receptor o el donador, o por obstrucción parcial de la vena iliaca por urinoma, linfocèle, hematoma. Esta entidad requiere de exploración quirúrgica inmediata (1,3).

## **2.3.- RECHAZO CRÓNICO:**

Una de las causas más importantes de disfunción tardía del trasplante renal es el rechazo crónico como consecuencia de una respuesta inmunitaria tardía, según

registros de UNOS este fenómeno causa aproximadamente 82% de las pérdidas del aloinjerto renal después del primer año del trasplante.

La tríada clásica que acompaña al rechazo crónico consiste en hipertensión, proteinuria y disminución progresiva de la función del aloinjerto renal. Desde el punto de vista patológico, las lesiones consisten en fibrosis intersticial, esclerosis glomerular, atrofia tubular y oclusión vascular (1,2,4).

La patogenia del rechazo crónico no se ha podido dilucidar, considerando que es consecuencia tanto de factores inmunitarios como hemodinámicos. Diversos investigadores han analizado los factores de riesgo que guardan relación con este fenómeno y los más importantes a considerar son: el antecedente de rechazo agudo, la incompatibilidad del sistema de histocompatibilidad (HLA) y la hipertensión arterial (1-4,5).

El tratamiento del rechazo crónico debe incluir vigilancia sistémica de los aspectos clínicos y funcionales a intervalos regulares para permitir la identificación de factores sobrepuestos que podrían producir deterioro de la función del injerto. El control de la hipertensión arterial, la restricción de proteínas en la dieta, la interrupción del tabaquismo, el manejo de la hipercolesterolemia y el control eficaz de la glicemia son algunas medidas que ayudan y retardan la pérdida del trasplante por este fenómeno.

#### **2.4.-NEFROTOXICIDAD POR CICLOSPORINA:**

La introducción de la ciclosporina en 1983 dio por resultado una reducción importante de la tasa de rechazo y una mejoría en la supervivencia del aloinjerto

renal, aunque su uso no esta exento de complicaciones ya que la sobre dosificación es nefrotóxica, pudiendo causar pérdida del injerto, clínicamente debe sospecharse en trasplantes con evolución tórpida, incremento en los niveles de azoados a pesar de mantener volúmenes urinarios adecuados y sin presentar cambios en el tamaño del riñón.

En la biopsia renal se encuentra un infiltrado local y vacuolización de los túbulos renales y por laboratorio hay incremento en los niveles séricos de ciclosporina. El manejo es la disminución y/o suspensión de la droga.

## **2.5.- SUSPENSIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN:**

El manejo de la inmunosupresión debe estar siempre vigilado por expertos en esta área, aunque si bien es cierto que se utilizan protocolos bien establecidos, el manejo a largo plazo de estas drogas, entre ellas esteroides, azathioprina, ciclosporina, requiere de conocer sus efectos secundarios, así como de la interacción con otros medicamentos, debiendo efectuarse una serie de adecuaciones que permitan transitar sobre una línea fina donde los niveles de inmunosupresión garanticen la supervivencia del órgano ya que una dosis menor, o la suspensión de la droga sería fatal en la conservación a largo plazo del órgano trasplantado (1,3).

## **2.6.- RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA:**

En términos generales todos los tipos de enfermedad glomerular pueden causar recidivas, sin embargo esto sucede en aproximadamente 10% de los

casos, siendo más común en casos de glomerulonefritis proliferativa y de hialinosis segmentaria y focal, pudiendo incluso esta última aparecer en forma temprana y manifestarse clínicamente con proteinuria, cuadro nefrótico bien establecido que evoluciona irremediablemente a la insuficiencia renal con pérdida del injerto (1,3,7).

## **2.7.- GLOMERULONEFRITIS DE NOVO:**

Esta complicación aparece en aquellos pacientes cuya enfermedad original no era una glomerulonefritis (GMN) y la variedad que se observa con más frecuencia es la membranosa, debiendo realizar el diagnóstico diferencial con rechazo crónico y con la nefrotoxicidad por ciclosporina, esto se logra mediante biopsia del riñón trasplantado.

## **2.8.- OBSTRUCCIÓN URINARIA:**

En la actualidad son raras las complicaciones urológicas presentándose en menos del 5% de los riñones trasplantados.

La obstrucción urinaria puede ser debida a estenosis ureteral tardía, a compresiones del uréter, produciendo reflujo vesicoureteral o bien por estenosis uretral, clínicamente se manifiesta por disminución de los volúmenes urinarios, incremento en los azoados, e hidronefrosis.

En caso de estenosis ureteral se recomienda intentar realizar nefrostomía percutánea y dilatación del segmento estenosado por procedimientos endourológicos. En ocasiones es necesario el reimplante del uréter.

En el tratamiento de la estenosis recurrente se prefiere la reconstrucción quirúrgica operatoria mediante ureterostomía ipsilateral entre el uréter natural y el del trasplante (1-3).

### 3.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE RENAL:

Aunque hay una variedad compleja de factores que afectan los resultados del trasplante renal, es de gran utilidad considerar dos tipos básicos de fracaso: INMUNOLÓGICO y NO INMUNOLÓGICO.

Las tasas de fracaso inmunitario depende de las diferencias antigénicas e inmunitarias entre el donador y el receptor. Cerca del 40% de los fracasos son inmunitarios y se presentan durante el primer año del trasplante(1-3).

Los factores que se han demostrado influyen en la supervivencia del injerto renal son:

- **EDAD EXTREMA DEL DONADOR:** Conociéndose que los órganos provenientes de donadores mayores de 50 años y los menores de 10 años, tienen una sobrevida menor por una disminución del parénquima funcional (1-3,8).
- **RAZA NEGRA:** La supervivencia a corto y a largo plazo en receptores negros es inferior, debido a alteraciones del sistema de histocompatibilidad (HLA), a factores socioeconómicos y a una incidencia alta de complicaciones más que en la raza blanca. El rechazo tardío es un

fenómeno frecuente en los negros debido a una mayor dificultad para conservar niveles óptimos de inmunosupresión.

- **ANTECEDENTES DE RECHAZO AGUDO:** Fenómeno que depende de la sensibilización del receptor al aloinjerto, siendo un importante predictor ya que los órganos que sufren rechazo agudo muestran alteraciones histopatológicas que a largo plazo inducen la aparición de rechazo crónico (1,3,9).
  
- **ANTECEDENTES DE RETRASPLANTE:** Diversos estudios han demostrado que los trasplantes con segundos y terceros injertos predisponen al fracaso del aloinjerto ya que los pacientes muestran un índice de sensibilización mayor que los pacientes a los que se les realiza un primer trasplante (1,3).
  
- **LESION ISQUÉMICA:** Los tiempos prolongados de isquemia fría se acompañan de tasas de supervivencia menor de los injertos ocasionando retraso de la función del trasplante. La tasa de supervivencia de los injertos a un año en receptores de trasplante renal cadavérico con un tiempo de isquemia de 24 horas fue de 84%, en comparación con 80% cuando se trasplantaron después de 48 horas con retraso de la función del injerto hasta del 35% (1,3).

- **TIPO DE DONADOR:** Los injertos obtenidos de cadáver tienen una menor supervivencia. Diversos estudios muestran que los injertos obtenidos de cadáver sufren un tiempo mayor de isquemia lo que condiciona una reducción en el número de nefronas funcionales, originando un retraso en la función del injerto y la pérdida subsecuente del órgano (2,8).
  
- **TABAQUISMO:** Un análisis estadístico observó una mayor incidencia de pérdida tardía del aloinjerto renal en pacientes que eran fumadores asociándose esta incidencia con el daño de la vasculatura del riñón trasplantado y relacionado estrechamente con la hipertensión arterial y con enfermedades cardiovasculares.
  
- **HIPERTENSIÓN ARTERIAL:** Factor que favorece el rechazo crónico del trasplante renal, responsable del engrosamiento, esclerosis de los vasos renales y de la disminución de la perfusión renal (1-3,10).
  
- **HIPERLIPIDEMIA:** Aproximadamente un 75% de los receptores de trasplante renal desarrollan hiperlipidemia y es ampliamente conocido que favorece el proceso de esclerosis glomerular y responsable de la progresión del daño en la vasculatura del riñón trasplantado, favoreciendo la disfunción tardía del mismo (1-3,11-13).



- **DIABETES MELLITUS:** Los pacientes con trasplantes de riñón con diabetes sacarina tienen mal pronóstico en términos de supervivencia tanto de ellos mismos, como del injerto, aumentando la morbi-mortalidad como consecuencia de enfermedades cardiovasculares e infecciones.

La introducción del tacrolimo como inmunosupresor en los pacientes trasplantados ha resultado de una mayor tasa de incidencia de diabetes acortando la función del trasplante (1-3).
- **DIETA HIPERPROTÉICA:** Una dieta alta en proteínas condiciona en los pacientes trasplantados hiperfiltración glomerular del injerto y proteinuria temprana, factores que favorecen la aparición de rechazo crónico, por lo que es recomendable una dieta hipoprotéica en pacientes con trasplantes de riñón (1,3,14)
- **HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR:** Entre los mecanismos no inmunológicos, la hiperfiltración glomerular fue postulada por Feechalhy y cols como un mecanismo de progresión de rechazo crónico, el cual se condiciona por la obesidad, la dieta hiperprotéica, y el tratamiento inmunosupresor con esteroides, desarrollándose este mecanismo secundario a hipertrofia glomerular (14)
- **PROTEINURIA TEMPRANA:** Factor el cual es un importante predictor de la aparición de rechazo crónico del trasplante en sus fases iniciales por lo

que es necesaria una vigilancia estrecha su aparición con el objetivo de detectar aquellos injertos que desarrollaran este fenómeno.

En pacientes con disminución del flujo glomerular y con proteinuria franca el tiempo de falla crónica ocurre aproximadamente en 3 a 4 años, asociándose el rango nefrótico con el grado de glomerulopatía del riñón trasplantado (14).

- **DESIGUALDAD EN LAS PRUBAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD:** El sistema HLA esta integrado por un conjunto de genes que codifican para los antígenos HLA, los que están integrados en tres clases: CLASE I: A,B,C, CLASE II: DR, DQ, DP, y CLASE III: C4A, C4B, BF, C2.

La tipificación de este sistema es de gran utilidad para seleccionar el donador, considerándose que los sistemas HLA-B y el HLA-DR son los más importantes en la supervivencia tardía del trasplante renal. La compatibilidad de los antígenos HLA reduce la aparición de rechazo. Las mejores tasas de supervivencia se han logrado mediante riñones de hermanos HLA idénticos, de estos trasplantes, el 75% estarán funcionales aún después de 10 años.

Los trasplantes entre donadores y receptores que comparten 1 haplotipo HLA tienen buenos resultados y aproximadamente el 60% serán funcionales a 10 años.

En los trasplantes donde hay desigualdad del sistema HLA el pronóstico es pobre y la supervivencia es corta, tal como ocurre con los injertos provenientes de donador cadavérico (1,3,12).

El grupo de sangre ABO, es una importante barrera que obliga al realizar un trasplante renal a seguir las mismas reglas que las que se emplean en la transfusión sanguínea, por lo que siempre se escogerá como donador a quien comparta el mismo grupo sanguíneo, aunque en la práctica es factible realizar trasplantes con diferente tipo de sangre gracias a la plasmaféresis, inmunoabsorción, e inmunodepresión (1,3,12).

- **INMUNOSUPRESIÓN INSUFICIENTE:** La inmunosupresión insuficiente del paciente trasplantado por un protocolo ineficaz o por abandono del tratamiento es uno de los factores predictivos más importantes que influyen en la supervivencia prolongada del injerto y el éxito del trasplante dependerá del equilibrio entre la inmunosupresión suficiente que dificulte el rechazo y mantenga niveles de inmunocompetencia que protejan al receptor de las infecciones (1-3).
  
- **INFECCIONES:** Aproximadamente el 75% de los receptores sufren un episodio de infección en el primer año post-trasplante, esto secundario a la terapia inmunosupresora que hace al paciente susceptible de infecciones por microorganismos oportunistas.

Diversos estudios sugieren que, algunas infecciones dañan la sobrevivencia del aloinjerto como son: el citomegalovirus (CMV), virus del epstein-Barr (EBV) que desencadenan el rechazo del aloinjerto.

Alrededor del 50% de las infecciones son causadas por virus (CMV, VIH, hepatitis, herpes), 30% son por bacterias (gram negativos), 5% son por hongos (candida, criptococo) y el 15% restante son polimicrobianas.

La inmunosupresión prolongada se ha relacionado con la aparición de cáncer secundario a un impedimento del sistema inmunitario de enfrentar los efectos carcinógenos de algunos virus oncógenos entre ellos el EBV, virus del papiloma y virus de la hepatitis B y C (1,3).

## 4.- CAUSAS DE MUERTE EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

### 4.1.- ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR:

Las principales causas de muerte del paciente trasplantado es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, como consecuencia de la hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, tabaquismo y la diabetes mellitus.

La hipertensión arterial es una complicación frecuente que sigue al trasplante renal y permanece como factor de riesgo importante en la mortalidad por enfermedad cardiovascular, su control adecuado es una de las principales medidas para evitar la disfunción tardía del aloinjerto, el tratamiento dependerá de la causa subyacente, de los diferentes agentes antihipertensivos; los bloqueadores de los canales del calcio son de gran ventaja ya que contrarrestan la vasoconstricción arteriolar aferente disminuyendo la presión arterial sistémica, los fármacos como la nifedipino y el verapamil, administrados junto con ciclosporina, no sólo ayudan a controlar la hipertensión, sino también disminuyen la disfunción tardía del aloinjerto renal (1-3,15,16).

La enfermedad coronaria es tres veces mayor en pacientes con trasplante renal que en la población general por lo que es una de las principales causas de muerte del pacientes trasplantado.

La enfermedad vascular cerebral ocurre en 1 a 3% de los receptores de un injerto renal (1,3).

#### **4.2.- ENFERMEDADES MALIGNAS**

La incidencia de cáncer se incrementa al aumentar la duración del trasplante; aunque la mayor parte de los cánceres abarcan la piel, se pueden observar también lesiones malignas viscerales, entre ellos, linfoma, sarcoma de kaposi y tumores endocrinos los cuáles son preponderantes en los pacientes inmunodeprimidos en comparación con la población general.

Son diversos los factores que contribuyen la aparición de estas lesiones, entre ellos está la disminución de la vigilancia tumoral, infecciones virales y la estimulación antigénica prolongada por el injerto (1,3).

#### **4.3.- ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

El riesgo de infección en el receptor depende primordialmente de dos factores; exposición a los agentes infecciosos y al estado de inmunosupresión, las infecciones son generalmente por agentes oportunistas, con la incidencia que se describió con anterioridad y su manejo debe ser individualizado, siendo la tendencia actual en el tratamiento la prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno tratando de alargar la función del aloinjerto, ya que es un factor que acorta la supervivencia a largo plazo del trasplante renal (1,3).

#### 4.4- ENFERMEDAD HEPÁTICA:

La insuficiencia hepática se ha manifestado en la actualidad como la causa principal de muerte en sobrevivientes de trasplante renal a largo plazo. Son diversos los factores que contribuyen a la disfunción hepática; entre los más importantes están las infecciones virales y la administración de drogas inmunosupresoras como la azathioprina y la ciclosporina, las cuáles son hepatotóxicas.

Entre las infecciones virales subsecuentes al trasplante, la infección por citomegalovirus es la principal causa de disfunción hepática aguda. La hepatitis B y C son las causas predominantes de hepatopatía crónica aumentando además la probabilidad de desarrollar cáncer (1,3).

En un estudio a largo plazo Rao, Anderson y cols, encontraron que las principales complicaciones de los pacientes con trasplante renal son; la enfermedad cardiovascular en un 34%, seguida de las lesiones malignas en un 20% y de sepsis por infecciones graves en un 19%, estando la enfermedad hepática en el cuarto lugar como causa de morbimortalidad con 11%. (1,3).

## **CAPITULO III MARCO CONTEXTUAL**

### **1.- MATERIAL Y METODOS:**

El presente trabajo es en estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo, en el que se analizarán los casos de pérdida tardía del trasplante renal, previamente diagnosticados y manejados en el servicio de nefrología del HGE de Hermosillo, Sonora, en el periodo comprendido de octubre de 1982, a diciembre de 1999, con el objetivo de determinar las causas de pérdida del aloinjerto renal, de identificar los factores que contribuyeron en las mismas y la evolución final de los receptores a largo plazo.

#### **1.1.- PACIENTES:**

Entre octubre de 1982 y diciembre de 1999, se realizaron 82 trasplantes de riñón.

En el estudio se revisarán los expedientes clínicos, incluyendo solamente los casos de pérdida tardía del injerto renal, excluyéndose los casos de falla renal por complicaciones agudas y los expedientes incompletos.

#### **1.2.- DATOS A RECABAR:**

- 1.- Causa de pérdida del trasplante renal
- 2.- Identificación de los factores de riesgo
  - a) factores de riesgo del donador:



- 1) edad
- 2) tipo de donador
- 3) tiempo de isquemia
- 4) desigualdad en grupo sanguíneo y HLA

b) factores de riesgo del receptor:

- 1) duración del trasplante
- 2) antecedentes de retrasplante
- 3) antecedentes de rechazo agudo
- 4) obesidad
- 5) tabaquismo
- 6) hipertensión arterial
- 7) diabetes mellitus
- 8) hipercolesterolemia
- 9) dieta hiperproteica
- 10) proteinuria temprana
- 11) tratamiento inmunosupresor insuficiente
- 12) desigualdad en el grupo sanguíneo y HLA

### **1.3.- DESCRIPCIÓN DEL ENTORNO DEL ESTUDIO:**

El hospital General del Estado de Sonora, cuenta con el programa de Trasplante Renal desde 1982, realizándose el 21 de octubre de ese año, el primer trasplante, en ese tiempo no se contaba con un área física adecuada y las pruebas de histocompatibilidad de los pacientes se enviaban a la ciudad de México, debido a que en el estado no se contaban con este tipo de estudio.

Actualmente en nuestro hospital el programa de Trasplante Renal está bien organizado, existiendo un comité general, el cual está estructurado por un equipo multidisciplinario integrado por personal especializado, entre ellos, nefrólogos, cirujanos especialistas, trabajadoras sociales y personal de enfermería; la coordinación está a cargo del director general, dicho comité se encuentra reglamentado por el marco jurídico que regula la práctica del trasplante renal a nivel nacional.

Desde el mes de noviembre del año de 1996, el HGE cuenta con una unidad metabólica y una clínica de trasplante, donde se estudian los receptores y donadores, evaluándose en forma integral por un equipo médico especializado con el objetivo de realizar trasplantes exitosos, la clínica cuenta con área de internamiento y el manejo directo del paciente es responsabilidad del nefrólogo adscrito al servicio y hoy en día los estudios de histocompatibilidad se realizan en el Laboratorio Estatal de esta ciudad, con el cuál se trabaja en forma constante lo que facilita llevar el protocolo de estudio de los posibles receptores en una forma más eficiente.

## CAPITULO III METODOLOGÍA

### 1.- PROBLEMA:

¿ Cuáles son las causas y los factores de riesgo que originan la pérdida tardía del aloinjerto renal en los pacientes trasplantados en el HGE de Hermosillo, Sonora?

### 2.- JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA:

Este estudio se decidió llevar a cabo porque se desconocen las causas y los factores de riesgo que originan la pérdida tardía del trasplante renal en nuestro hospital, no existiendo además estudios relacionados con esta entidad.

### 3.- HIPÓTESIS:

El conocimiento de las causas y la identificación de los factores que originan la pérdida tardía del aloinjerto renal pueden ser prevenidos evitando la disfunción tardía del trasplante renal.

### 4.- DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

El presente trabajo tratará de determinar las causas y los factores de riesgo que originan la pérdida tardía del trasplante renal en el HGE en el periodo comprendido del año de 1982 a 1999, con el objetivo de identificarlos y prevenirlos en trasplantes futuros, además de conocer la evolución de los pacientes con falla del injerto

## **CAPITULO IV RESULTADOS Y ANÁLISIS**

### **1.- RESULTADOS**

1.- En el HGE de Hermosillo, Sonora, se realizaron 82 trasplantes en el periodo comprendido de octubre de 1982 a diciembre de 1999 de los cuales fueron según el tipo de donador:

- 57 de donador vivo
- 25 de donador cadavérico

2.- Según el sexo del receptor se realizaron:

- 33 en el sexo femenino
- 49 en el sexo masculino

3.- Según la edad del receptor los trasplantes se efectuaron:

- > 10 años: 04
- 11-19 años: 12
- 20-29 años: 32
- 30-39 años: 17
- 40-49 años: 10
- < 50 años: 07

4.- se encontraron 15 casos de pacientes con pérdida tardía del trasplante renal.

5.- Las causas de pérdida tardía del trasplante fueron:

- Rechazo crónico: 11
- Recurrencia de la enfermedad: 01
- GMN de novo: 01
- Funcionales al morir: 02

6.- La sobrevida de los pacientes fue:

- > 6 meses: 03
- 6 meses – 1 año: 03
- 1-5 años: 04
- 5-10 años: 04
- > 50 años: 01

7.- La evolución de los pacientes:

- Muerte: 08
- Hemodiálisis: 02
- Se desconoce: 03
- Retrasplante: 02

8.- Las causas de muerte de los pacientes fue:

- Enfermedad cardiovascular: 03

- Procesos infecciosos: 03
- Insuficiencia hepática: 02

9.- Las infecciones que se identificaron fueron:

- Citomegalovirus: 04
- Hepatitis C: 01
- Estafilococo: 01
- Candida: 01

10.- Según el tipo de donador la pérdida del trasplante se presentó:

- Donador cadavérico: 02
- Donador vivo: 13

11.- Según la edad del donador, la pérdida del trasplante se presentó:

- 15-19 años: 02
- 20-29 años: 07
- 30-39 años: 05
- < 40 años: 01

12.- Según el sistema HLA, los pacientes compartían con su donador:

- 0 Haplotipo: 02
- 1 Haplotipo: 12
- 2 Haplotipo: 01

Trasplante de Riñón  
2013-2014

13.- Según el esquema de inmunosupresión, los pacientes fueron tratados:

- Doble esquema ( prednisona, azathioprina): 06
- Triple esquema ( prednisona, azathioprina, ciclosporina): 09

14.- Los factores de riesgo significativos fueron:

- Compatibilidad en 1 haplotipo: 12
- Hipertensión arterial: 10
- Rechazo agudo: 09
- TX inmunosupresor en triple esquema: 09
- Infecciones: 06
- Proteinuria temprana: 02
- Diabetes: 02
- Hipercolesterolemia: 01
- Tabaquismo: 02
- Abandono del tratamiento inmunosupresor: 02

## 2.- CONCLUSIONES:

1.- En el HGE de Hermosillo, Sonora, se realizaron más trasplantes de donador vivo, lo que corresponde a 69.6% del total de los trasplantes efectuados.

2.- La pérdida tardía del trasplante se encontró en 15 pacientes, lo que corresponde al 18.2% del total de los trasplantes.

3.- La incidencia por sexo de la pérdida tardía del trasplante fue más frecuente en el sexo masculino, lo que corresponde al 73%.

4.- La edad de los pacientes con pérdida del injerto estuvo comprendida entre los 14 y los 39 años, promedio: 26.06 años.

5.- La causa más importante de pérdida tardía del trasplante fue el rechazo crónico del injerto, correspondiendo al 73% de los casos encontrados.

6.- La sobrevida promedio de los pacientes fue de 3.6 años.

7.- Las causas de muerte más importantes fueron la enfermedad cardiovascular, los procesos infecciosos y la insuficiencia hepática.



8.- La edad de los donadores de los pacientes con pérdida del injerto estuvo comprendida entre los 19 y 41 años, promedio: 28.4 años.

9.- Los factores de riesgo que se encontraron y los cuales fueron significativos fueron:

- Compatibilidad en 1 haplotipo: 12 casos, 80%.
- Hipertensión arterial: 10 casos, 66%.
- Rechazo agudo: 09 casos, 60%.
- Tx inmunosupresor en triple esquema: 09 casos, 60%.
- Infecciones: 7 casos, 46%.

10.- El tiempo de isquemia no se pudo determinar por no encontrar la información en los expedientes, omitiéndose en la nota quirúrgica del cirujano este dato.

11.- La etiología primaria de la insuficiencia renal crónica no se pudo precisar por no encontrar ese dato en los expedientes, refiriéndose en la mayoría de los casos que era secundaria a GMN crónica.

12.- No se encontró la totalidad de los expedientes, por lo que se tuvo que excluir una cantidad importante de casos, siendo expedientes de los 80's y de los 90's que se han depurado por encontrarse inactivos, no teniendo la consideración que eran expedientes no depurables.

### 3.- ANÁLISIS

- La principal causa de pérdida tardía del trasplante renal en nuestro estudio fue el rechazo crónico, con una incidencia del 73%, lo que concuerda con la literatura médica que refiere que el rechazo crónico es en el 80% de los casos, la principal causa de fracaso del injerto renal en receptores a largo plazo.
  
- Los factores de riesgo más importantes que intervinieron en la pérdida del trasplante fue la hipertensión arterial, el antecedente de rechazo agudo y las infecciones, la literatura hace mención que además de estos factores, la desigualdad en el sistema HLA, son los principales factores que acortan la supervivencia del injerto a largo plazo, coincidiendo con los resultados de nuestro trabajo.
  
- El 60% de los pacientes fueron manejados con tx inmunosupresor en triple esquema basado en prednisona, azathioprina y ciclosporina, en comparación con el 40% en los que se utilizó el doble esquema a base de prednisona y azathioprina, siendo el triple esquema el más utilizado. Los pacientes en los que se utilizó ciclosporina presentaron mayor tasa de hipertensión y de infecciones, siendo su uso un factor que por su toxicidad y efectos colaterales acortan la supervivencia del injerto renal, como lo refiere la literatura.

- Las principales causas de muerte fueron: la enfermedad cardiovascular, los procesos infecciosos y la insuficiencia hepática, lo que correlaciona con la bibliografía revisada que sugiere que la enfermedad vascular oclusiva es la principal causa de morbimortalidad en receptores a largo plazo.

Según la literatura alrededor del 75% de los pacientes sufren un proceso infeccioso por microorganismos oportunistas, en nuestro estudio las infecciones se presentaron casi en un 50%.

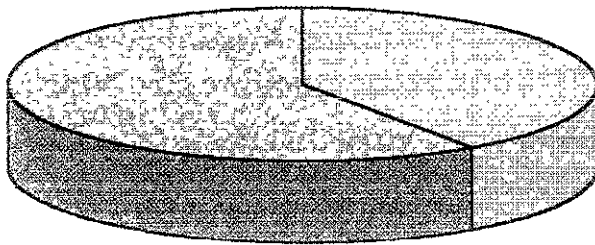
La insuficiencia hepática se presentó en un paciente, en la que el trasplante duró más de 15 años, dicha complicación fue secundaria a hepatitis crónica agudizada por Virus de la hepatitis C, presentando además cáncer hepático, esto concuerda con la teoría que sugiere que la insuficiencia hepática es en la actualidad la causa principal de muerte en los sobrevivientes a largo plazo.

#### **4.- SUGERENCIAS:**

- Llevar un mejor control de expedientes y clasificarlos como no depurables y si es posible tenerlos archivados dentro de la clínica de trasplante.
- Precisar la etiología primaria de la IRC cuando sea posible.
- Determinar el tiempo de isquemia y precisarlo en los expedientes, ya que es uno de los factores más relevantes que intervienen en la supervivencia del injerto renal.
- Llevar un registro de los pacientes trasplantados en los que se realice biopsia renal anotando los resultados de la misma.
- Actualizar los registros existentes de la clínica de trasplante en forma constante, con información verídica y completa.
- Continuar el manejo del paciente trasplantado en la clínica de trasplante y realizar pláticas, donde se le asesore sobre los cuidados del trasplante renal y se le de a conocer los factores de riesgo que cortan la supervivencia del injerto, mismo que deberán ser identificados y resueltos en forma temprana.

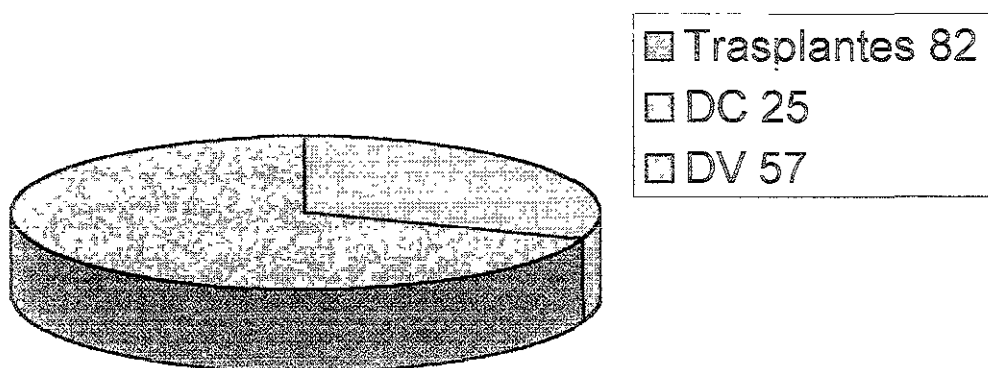
- Llevar un registro completo de los donadores, ya que en el expediente del receptor se omite la información del donador.
  
- Buscar a los pacientes que no acuden a control en la clínica de trasplante y conocer la situación en la que se encuentran actualmente, esto se lograría apoyándose en la trabajadora social y llevar un registro de aquellos pacientes que sean derechohabientes a otra institución.
  
- Promover curso a médicos generales y a enfermeras sobre los cuidados generales del paciente trasplantado, así como de su manejo.

## TRASPLANTE SEGUN EL SEXO DEL RECEPTOR

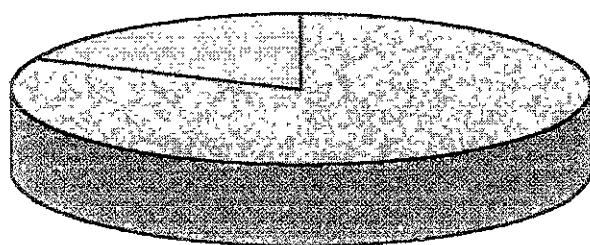


■	Trasplantes	82
▣	Hombres	33
□	Mujeres	49

## TRASPLANTES SEGUN EL TIPO DE DONADOR



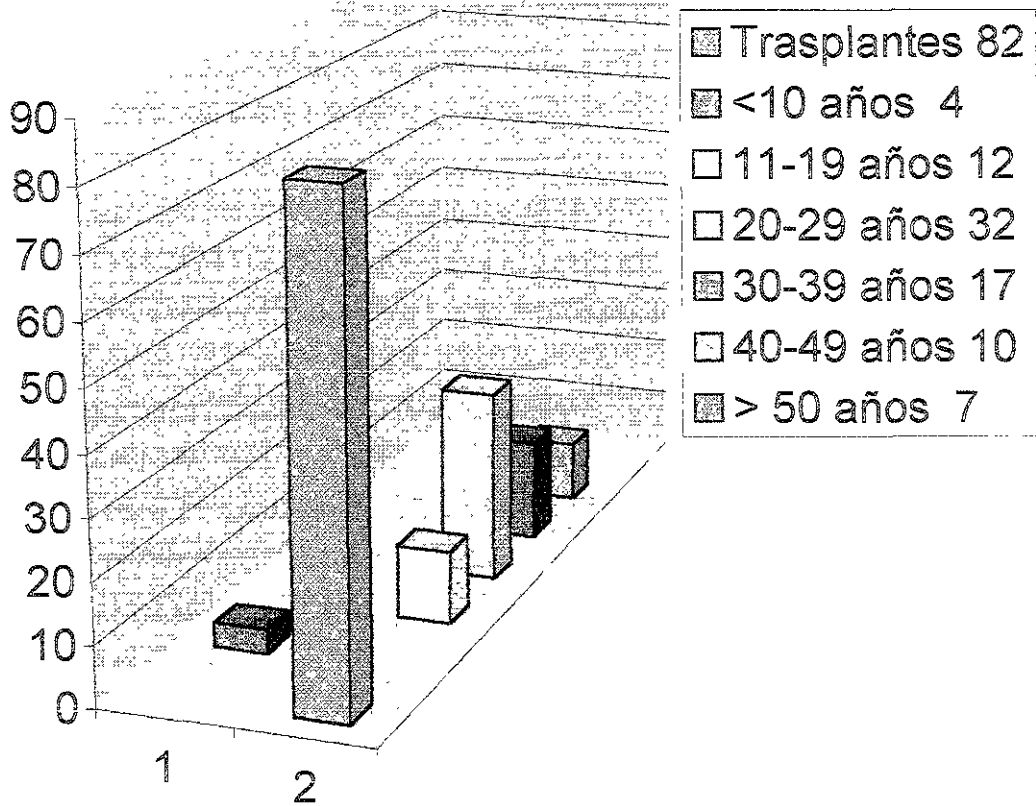
## PÉRDIDA TARDÍA DEL TRASPLANTE



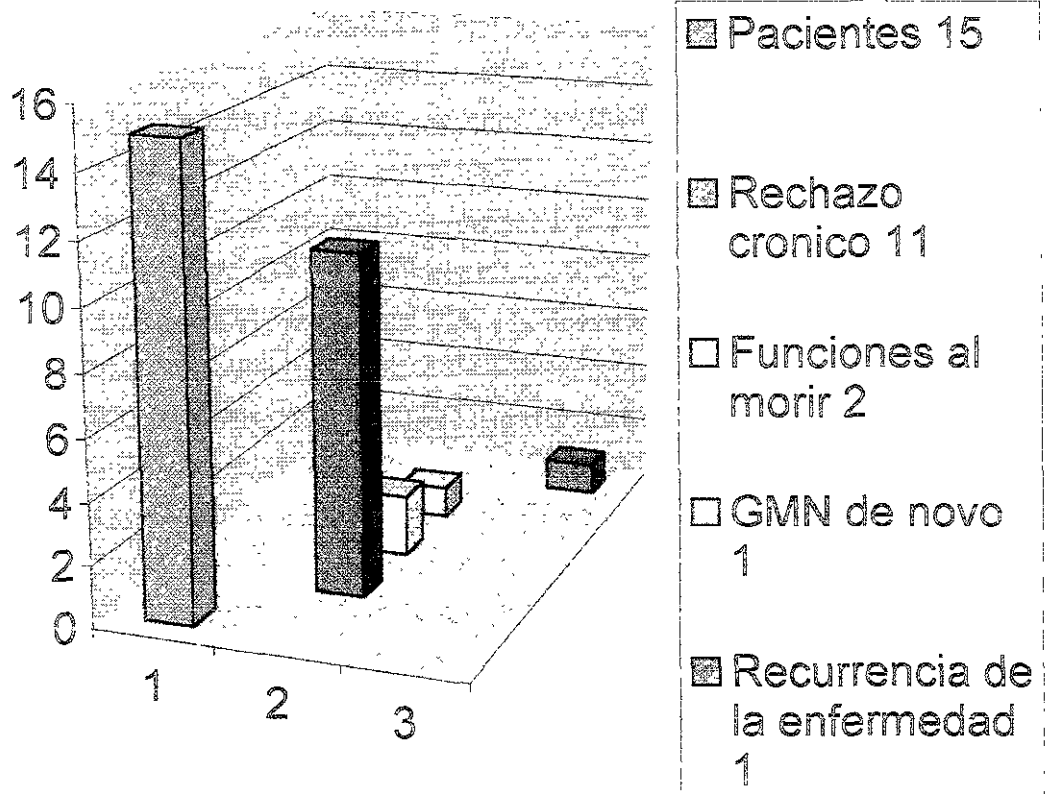
- Trasplantes 82
- Otros 67
- Tardia 15



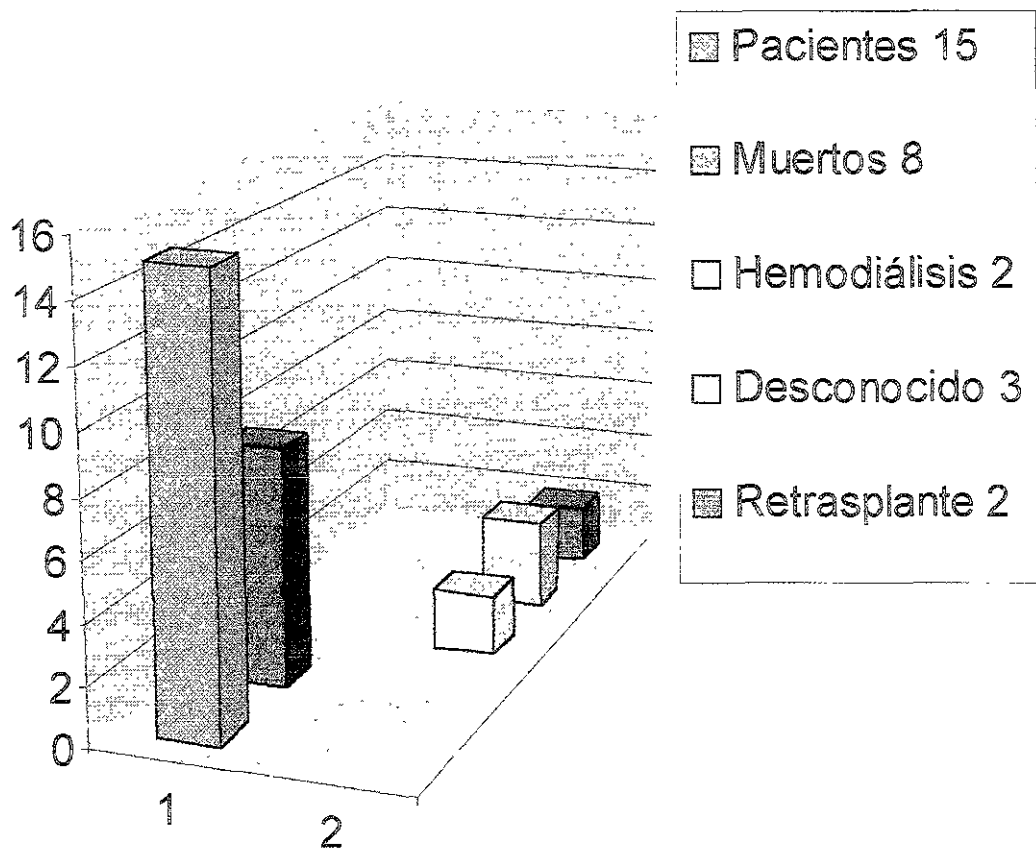
## TRASPLANTE SEGUN LA EDAD DEL RECEPTOR



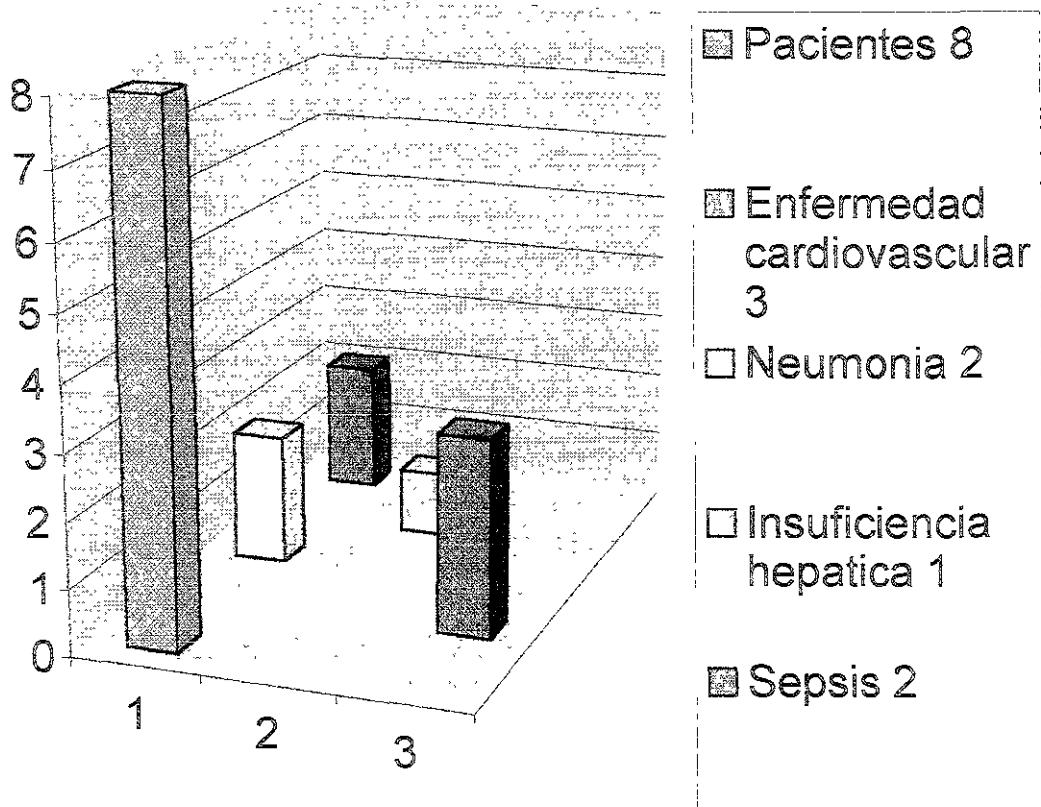
## PÉRDIDA DEL TRASPLANTE RENAL SEGUN LA CAUSA



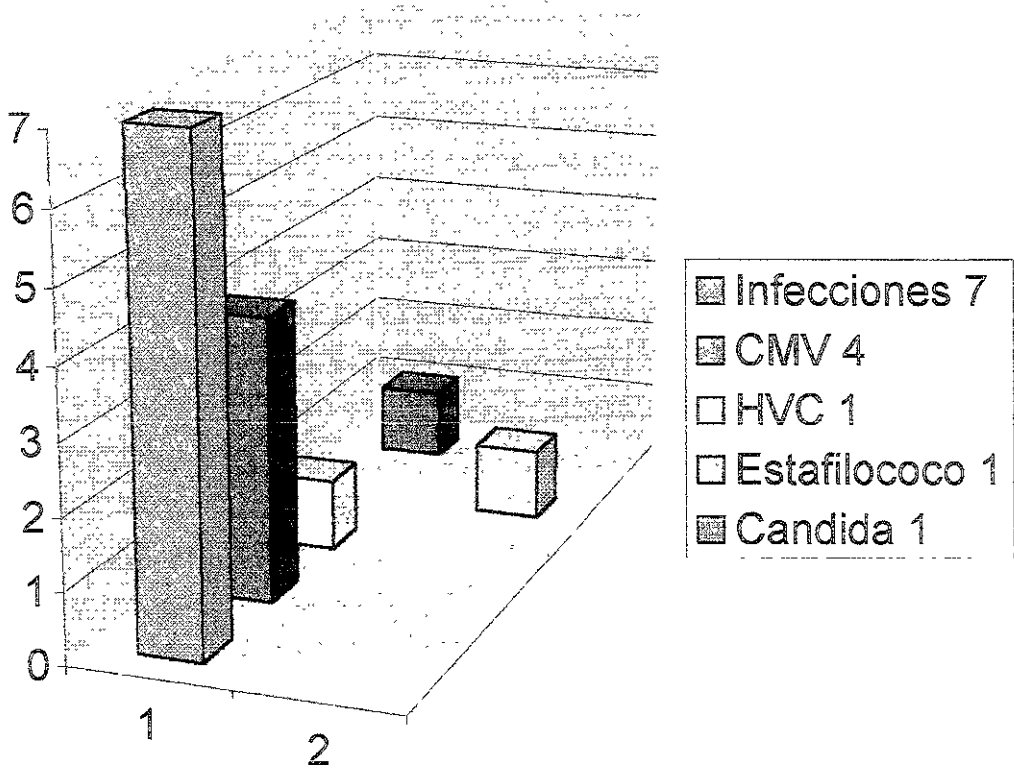
# EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES



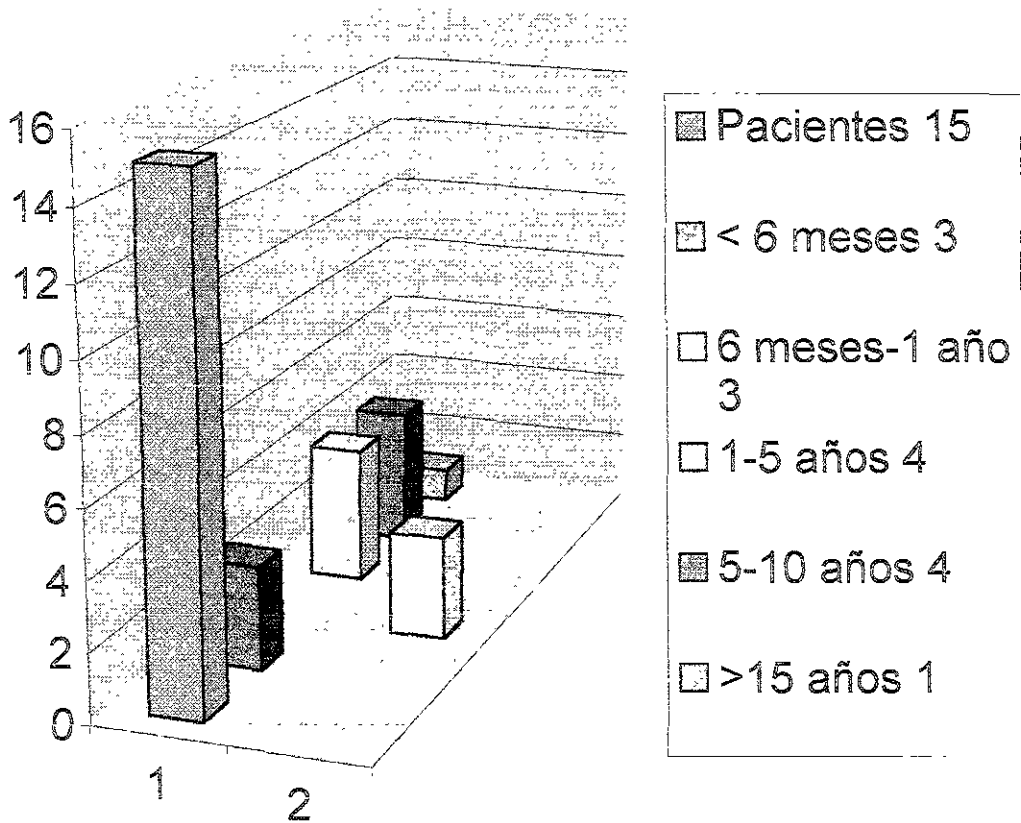
# CAUSA DE MUERTE



# INFECCIONES



# SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON PÉRDIDA DEL TRASPLANTE RENAL



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Clínicas médicas de Norteamérica. Enfermedades renales. 1997. Ed. McGraw-Hill Interamericana
- 2.- GLENN M CHERTON, BARRY M BRENNER, et al: Non-immunologic predictor of chronic renal allograft failure: Data from the United Network of Organ Sharing. *Kidney International* 48: suppl 52 48-52. 1995
- 3.- Clínicas quirúrgicas de Norteamérica. Transplante Renal. 1998. McGraw-Hill Interamericana.
- 4.- L.C. PAUL: Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney International*. 56: 783-793. 1999.
- 5.- MARK E. ROSENBERG, ABDULLAC K. SALAHUDEEN, and THOMAS H HOSTETTER: Dietary protein and the renin-angiotensin system in chronic renal allograft rejection. *Kidney International*, 48, suppl. 52: 102-106. 1995
- 6.- MICHAEL J. MIHATSCH, BERNHARD RYFFEL, and FRED GUDAT: The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity: *Kidney International*, 48, suppl. 52: 63-69. 1995.
- 7.- PAUL MICHIELSEN: Recurrence of the original disease. Does this influence renal graft failure?: *Kidney International*, suppl. 52: 7984. 1995.
- 8.- JACQUES PEETERS, LEO ROELS, and YVES VANRENTERGHEM: chronic renal allograft failure: clinical overview: *Kidney International*, 48, suppl 52: 97-101. 1995.

- 9.- FERNANDO G. COSIO, RONALD P. PELLETIER, DANIEL D. SEDMAK, et al: Renal allograft survival following acute rejection correlates with blood pressure levels and histopathology: *Kidney International*, 56: 1912-1919, 1999.
- 10.- CHARLES E. SANDERS, JR. And JHON J. CURTIS: Rol of hypertension in chronic renal allograft dysfunction: *Kidney International*, 48, suppl. 52. 43-47, 1995.
- 11.- CARLOS QUIJARRO, ZIAD A MASSY, and BERTRAM L. KASISKE: Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia: *Kidney International*, 48, suppl. 52, 56-59, 1995.
- 12.- GIUSSEPE REMUZZI and NORBERTO PERICO: Protecting Single- kidney Allografts from long-term functional deterioration: *J Am Soc Nephrol* 9: 1321-1332, 1998.
- 13.- BRUNO REICHART, BRUNO M. MEISER, KLAUS WNEKE, et al: Role of hiperlipidemia in renal allograft failure: *Kidney International*. 48, suppl. 52, 52-55, 1995.
- 14.- ZIAD A. MASSY, CARLOS QUIJARRO, and BERTRAM L. KASISKE: Clinical predictors of chronic renal alograft rejection: *Kidney International*, 48, suppl. 52, 85-88, 1995.
- 15.-ANTHONY E. G. RAINE: Does antihypertensive therapy modify chronic allograft failure?: *Kidney International*, 48, suppl. 52: 107-111, 1995.
- 16.- GERHARD OPELZ, THOMAS WUJCIAK and EBERHARD RITZ: Association of chronic Kidney graft failure with recipient blood pressure: *Kidney International*, 53, 217-222, 1998.