49
11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL EVALUACIÓN DE LA COHORTE DEL HOSPITAL CENTRAL SUR

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. VERÓNICA GONZÁLEZ OLIVO

TUTOR DE TESIS: DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS
ASESOR DE TESIS: DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MÉXICO, D. F. SEPTIEMBRE 2003.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
DIRECTOR
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos

DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos

DR. ALEJANDRO ARCE SALINAS
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos

DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS
Tutor de Tesis
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos

T... CON
FALLA ... ORIGEN

H. C. S. C. N.
SET. 19 2003
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: VERONICA GONZALEZ CLIVIO
FECHA: 23/09/03
FIRMA:

DEDICATORIA

Este trabajo de tesis esta dedicado a mis padres: Celia y José quienes me han apoyado siempre, incondicionalmente. Pero sobre todo tu mamá que estuviste conmigo en los momentos mas difíciles de mi vida, por haberme levantado siempre que tropecé y por haberme amado aún a pesar de no ser una hija perfecta

A todos y cada uno de los médicos adscritos al servicio de Medicina Interna por que de ellos aprendí no solo medicina si no tambien a ser un mejor ser humano.

Al doctor Freddy Dominguez tutor y guía, mi mas sincero cariño y admiración por su apoyo incondicional en todo momento.

Al doctor Alejandro Arce porque a pesar de nuestras diferencias me enseño a esforzarme, a no darme por vencida, a que la medicina nunca deja de aprenderse, porque siempre todo trabajo realizado puede ser todavía mejor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Carátula	1,2
Dedicatoria	3
1.-Antecedentes	5
2.-Justificación	8
3.-Hipótesis	9
4.-Diseño del estudio	9
5.-Fuente de recolección de datos	10
6.-Definición de variables	10
7.-Métodos	11
8.-Resultados	11
9.-Análisis de resultados	11
10.-Discusión	15
11.-Conclusiones	17
12.-Referencias	18
13.-Anexo No. 1	19
14.-Tablas	21-25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

Durante los últimos años los avances en las ciencias medicas han llevado al incremento en la esperanza de vida, lo que a su vez ha permitido el incremento en la a sobrevida de los pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, algunas de las cuales involucran la pérdida de la función renal; tal es el caso de pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes, o incluso enfermedades renales congénitas. Todo ello ha contribuido a la continua búsqueda de opciones terapéuticas para el manejo de la insuficiencia renal crónica como han sido la diálisis en sus dos modalidades y, en las últimas cinco décadas, el trasplante de renal.

El trasplante renal ofrece una expectativa de vida en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, los cuales antes solo podían acceder al manejo sustitutivo de la función a través de la dialisis peritoneal o hemodiálisis, con una esperanza y calidad de vida pobre. Es en los años cincuentra cuando se realiza un trasplante de riñon de un gemelo idéntico, sin embargo la sobrevida del injerto fue pobre debido a que existían factores inmunológicos aun no bien conocidos que influyen en los mecanismos de rechazo al injerto. En los años sesenta con el descubrimiento de la azatioprina como inmunosupresor se comienza a tener mejor sobrevida del injerto. Muchos centros hospitalarios eran capaces de tener sobrevida hasta un año en el 50% de los pacientes, sin embargo aun con estos nuevos fármacos la incidencia de episodios de rechazo agudo era hasta de un 100%.(1)

Es hasta la década de 1980 cuando el descubrimiento accidental de la ciclosporina mientras se investigaban nuevos antibióticos da un nuevo enfoque al manejo inmunosupresor en pacientes trasplantados. Sin embargo la absorción de la ciclosporina era muy variable entre los pacientes. Comienza a manejarse entonces esquemas con CyA + azatioprina + prednisona y, en 1986 el uso de OKT un anticuerpo monoclonal aunado a este esquema de manejo disminuye importantemente la incidencia de episodios de rechazo agudo, sin embargo este último dejo de utilizarse por su alta incidencia de efectos adversos . Durante la década de los noventa se realizaron avances en la elaboración de nuevos inmunosupresores (tacrolimus y mofetilmicofenolato), asi como sirolimus y la producción de anticuerpos monoclonales quiméricos como daclizumab y basiliximab.

FALLA DE ORIGEN

Actualmente el manejo inmunsopresor mas comúnmente utilizado es Ciclosporina + azatioprina + prednisona. Sin embargo en la última década y sobre todo en Estados Unidos y Europa se ha difundido el uso de combinaciones de nuevos inmunosupresores principalmente tacrolimus, mofetilmicofenolato y sirolimus, pero que a la fecha no han demostrado una mejoria en la sobrevida del injerto a largo plazo.

La piedra angular en la aceptación del injerto renal ha sido el descubrimiento y tipificación de los antigenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y la realización de pruebas cruzadas entre el donante y receptor del injerto que ha contribuido con mucho en la disminución de episodios de rechazo agudo e incremento en la sobrevida de mismo.

Debido a todo lo anteriormente expuesto, durante las ultima década se ha logrado que más del 90% de los pacientes receptores de injerto renal mantengan una función normal del mismo dentro del primer año y la vida media del injerto de donador cadavérico ahora es mayor a los 10 años, aunado a esto, el trasplante renal reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida y reduce el costo económico y social en relacion a la diálisis (2).

Cuando el injerto proviene de un donador cadavérico, se selecciona al candidato receptor ideal con las mejores caracteristicas clinicas y de histocompatibilidad por lo que la realización de pruebas cruzadas entre donador y receptor elegido, se ha considerado de vital importancia para el éxito del trasplante. Otros factores no inmunológicos que contribuyen son la edad del donante y del receptor, sexo, patologias asociadas como diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular previa al trasplante e hipertensión entre otros. En diversos estudios se ha encontrado que existe una diferencia notable en la sobrevida del injerto dependiente de las caracteristicas arriba mencionadas y, según algunos estudios recientes se asume que existe una disminución en la tasa de filtración glomerular de hasta 10ml/min por 1.75 m2sc por año de sobrevida , lo cual es consistente con la sobrevida del injerto de 11 a 19 años para aquellos pacientes con TRDC y de 16.9 a 35.9 años para TRDVR. Sin embargo lo anterior no es consistente con la sobrevida del injerto en aquellos pacientes que presentan un episodio de rechazo agudo durante el primer año pos-trasplante.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otro factor importante en la sobrevida del injerto es el estrecho seguimiento del paciente ya que nos permite la detección temprana de cualquier anormalidad y corrección de la misma con una intervención oportuna en el manejo (2)

Los factores pronósticos no inmunológicos en la sobrevida del injerto incluye el tiempo de isquemia fría, función retardada del injerto renal, edad del receptor y del donador, la correlación entre masa renal del donador y superficie corporal del receptor, sexo, antecedentes de hipertensión arterial y daño cardiovascular del receptor, nivel socioeconomico y cultural y otros

Los mecanismos de rechazo crónico se han ido aclarando gradualmente durante los pasados 40 años. Varios estudios han demostrado que los episodios de rechazo agudo --particularmente severos, recurrentes y episodios tardíos de rechazo- son los factores de mayor riesgo en el desarrollo del rechazo crónico, actualmente incluidos todos en el término de nefropatía crónica del injerto, la cual se manifiesta clínicamente por el decremento gradual y progresivo de la función renal del injerto, acompañado por hipertensión y proteinuria de bajo grado, los cuales ocurren lentamente (meses o años pos-trasplante) Las características histopatológicas de la nefropatía crónica del injerto involucran desde fibrosis obliterativa del la intima en las arterias del injerto (o arteriolopatia del trasplante), glomerulopatia del injerto, atrofia tubular, y fibrosis intersticial; y tanto los mecanismos celulares específicos, como la respuesta inmune juegan un papel importante en la patogénesis de esta forma de nefropatía Otros estudios han demostrado que también el uso de inmunosupresores, particularmente más estudiados los inhibidores de la calcineurina juegan un papel importante en la nefropatía crónica del injerto (4)

Finalmente se ha visto que las causas de perdida tardía del injerto (más de un año post-trasplante) son la disfunción tardía del injerto que lleva a la falla renal en aproximadamente el 50% de los casos secundario a nefropatía crónica del injerto en 30 a 40% de estos ya sea por daño inmunológico (rechazo crónico verdadero) o nefropatía del injerto de origen mixto (fibrosis intersticial no especifica o atrofia tubular) o por otros diagnósticos en el 10 al 20% de los casos, como son el efecto crónico de inhibidores de calcineurina, enfermedad recurrente o rechazo agudo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN:

La Nefrología ha tenido un avance sustancial en el último siglo, sobre todo en lo que se refiere a la sustitución de la función renal con el trasplante.

El programa de trasplante renal se ha llevado a cabo desde que iniciaron las actividades del HCSAE y, adicionalmente, es el único centro dentro del Sistema Médico de Petróleos Mexicanos en donde se realiza este procedimiento. El equipo médico y quirúrgico que vigila y trata los pacientes con trasplante también es el mismo en los últimos 18 años, lo que permite que se puedan realizar evaluaciones más o menos confiables en cuento a factores relacionados con los cambios de los resultados del Programa, tanto con relación a sobreviva, como a modificaciones terapéuticas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la sobreviva actuarial de los pacientes con trasplante renal del Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos desde el inicio del Programa en sus diferentes modalidades?

¿Cuáles han sido las causas de las pérdidas de los injertos o los pacientes?

¿Ha habido modificaciones en las causas de pérdida de los injertos a lo largo del tiempo del desarrollo del Programa?

¿Cuál ha sido el impacto en el cambio del esquema tradicional de inmunosupresión: ciclosporina, azatioprina, prednisona, con relación a nuevos esquemas: micofenolato mofetil, tacrolimus, basiliximab?

OBJETIVOS

1. Determinar la sobreviva total de los pacientes con trasplante renal que se han realizado desde 1984 en el HCSAE de acuerdo al tipo de donador: vivo relacionado, cadáver, vivo no relacionado.
2. Verificar las causas de pérdida del injerto renal
3. Comparar las causas de pérdida de injertos y pacientes de acuerdo al seguimiento en años post-trasplante renal
4. Relacionar las causas de pérdida de los injertos o pacientes de acuerdo con el esquema inmunosupresor empleado, el tiempo de evolución u otros factores relevantes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPÓTESIS

1. ¿CUALES SON LAS PRINCIPALES CAUSAS DE PERDIDA DEL INJERTO RENAL EN LA COHORTE DE SEGUIMIENTO DEL HCSAE?
2. ¿EXISTE UNA RELACION DIRECTA ENTRE EL HLA Y LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL?
3. ¿EXISTE UN CAMBIO EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL DE ACUERDO CON EL USO DE NUEVOS ESQUEMAS INMUNOSUPRESORES?

DISEÑO.

El presente estudio será retrospectivo y longitudinal, con una base de datos obtenida de los expedientes de pacientes con trasplante renal durante los años en que el Programa ha estado en función en el Hospital Central Sur de Alta especialidad de Petróleos Mexicanos. Pero debido a que los datos de los pacientes son obtenidos a manera de cohorte se puede sugerir que este estudio podría ser una cohorte retrospectiva ("etrohoc") Finalmente, algunas formas de análisis se realizarán a manera de casos y controles anidada.

PACIENTES

Criterios de inclusión:

Se incluirán todos aquellos pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos durante el tiempo en el que el programa de TR se ha encontrado en función en esta institución.

Pacientes con edad mayor de 16 años.

En el caso de TRDC encontrarse protocolo de TR de acuerdo a los criterios de la SSA con determinación de HLA y pruebas cruzadas mismas que son realizadas por el programa nacional de trasplantes en el INCMNSZ.

En cuanto a pacientes con TRDVR O TRDVER contar con todos los estudios del protocolo incluyendo HLA pruebas bioquímicas, depuración de creatinina y albuminuria de 24 h.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

También serán incluidos todos aquellos pacientes con TR en cualquiera de las tres modalidades los cuales hayan fallecido por causas diferentes a nefropatía crónica del injerto o infecciones asociadas al uso de fármacos inmunosupresores, pero con injerto renal normofuncionante.

Criterios de exclusión

Se excluirán todos aquellos pacientes cuyo TR haya sido realizado fuera de esta institución a pesar de continuar su seguimiento en esta unidad.

Así como todos aquellos pacientes que presenten rechazo hiperagudo o pérdida del injerto por causas quirúrgicas en los primeros 3 meses post-trasplante.

Fuente de donde se obtendrán los datos.

Se incluirán todos aquellos pacientes trasplantados en esta unidad desde el año de 1985 hasta 2003, se excluirán todos aquellos pacientes cuyo trasplante renal no haya sido realizado en esta unidad aunque su seguimiento sea en este hospital. Los pacientes incluidos en el presente estudio serán de edad mayor a 12 años y menor a 60 años. Se incluirán todos aquellos pacientes que hayan fallecido con injerto renal funcionante por otras causas. Asimismo, se investigaran los episodios de rechazo al trasplante dividiéndolo de acuerdo al tiempo de presentación y documentando las causas del mismo. Se tomaran como datos bioquímicos de función del injerto la depuración de creatinina de 24 hrs, la presencia o ausencia de proteinuria o sedimento activo, el nivel de hemoglobina, niveles séricos de creatinina, nitrógeno de urea en sangre y urea. También se determinara los niveles séricos de inmunosupresores, y dosis actual de los mismos.

DEFINICIÓN VARIABLES:

INDEPENDIENTES: Injerto renal funcional al final del seguimiento.

DEPENDIENTES: a) Demográficas: edad, género, sitio de procedencia; **b) Con relación a la enfermedad renal previa:** causa de insuficiencia renal, tiempo en diálisis, tipo de diálisis recibida, presencia de enfermedades concomitantes, serología pre-trasplante; **c) Protocolo pre-trasplante renal completo:** tipo de donador, pruebas curzadas, haplotipos y antígenos compartidos; **d) De la cirugía:**

T... CON
FALLA DE ORIGEN

tiempo de isquemia fría, complicaciones operatorias; **e) Seguimiento post-trasplante:** parámetros de laboratorio al mes, y posteriormente cada 6 meses mientras durara el seguimiento que incluía BH azoados, electrolitos, perfil de lípidos, pruebas de funcionamiento hepático, niveles de ciclosporina, albuminuria de 24 h y depuración de creatinina; además, presencia de episodios de rechazo, tratamiento de éste, biopsias realizadas al injerto; **f) De tratamiento:** número, secuencia y tipo de medicamentos empleados para la inmunosupresión del trasplante.

MÉTODOS:

Se realizara una revisión de cada uno de los expedientes de todos aquellos pacientes sometidos a TR en esta unidad con determinación de cada una de las variables comentadas previamente. Se dividirán en tres subgrupos: TRDC, TRDVR, TRDVER mismos que se compararan en relación a sobrevida del injerto, infecciones concomitantes asociadas con el uso de inmunosupresores, tiempo de isquemia fría, HLA y pruebas cruzadas

ANÁLISIS:

Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión, siempre empleando estadística paramétrica. Para comparar la sobrevida se empleará un análisis actuarial con el método de Kaplan-Meier, en donde el punto 0 (cero) será la fecha del TR. Más adelante, se compararán la sobrevida de los grupos de acuerdo con el tipo de tratamiento, modificaciones y tiempo de evolución, de manera univariada con estadística chi y prueba t o multivariada.

RESULTADOS

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos se han llevado a cabo un total de 216 trasplantes renales en un periodo que abarca desde julio de 1984 hasta noviembre del 2002. Para la presente tesis se excluyeron 108 pacientes del protocolo y las causas fueron las siguientes: defunción antes de 1995 [datos no disponibles] (45 pacientes); haber perdido la vigencia de derechos para continuar la atención en el Hospital, al momento del estudio (32 pacientes) y en 31 casos, por no contar con expediente clínico completo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Todos los datos fueron vaciados en una hoja de recolección (**Anexo**). Se analizaron un total de 96 expedientes de paciente con trasplante renal; Cincuenta y dos fueron hombres y 44 mujeres, con una edad promedio de 36.94 ± 14.95 años. Las principales causas de insuficiencia renal se señalan en la **Tabla 1.**

El tiempo promedio en diálisis fue de 24 ± 22 meses; del total de pacientes, el 48.9% estuvo sólo en DPCA; el 24.5% en HD y el 22.3% en ambas modalidades; el 4.3% fueron sometidos a TR con depuraciones de creatinina entre 5-10 ml/min, es decir, sin requerir diálisis.

Dentro del protocolo de estudio se solicitaron pruebas para anticuerpos contra CMV los cuales fueron positivos para IgG en 22 pacientes y para IgM en 7 pacientes. El panel de hepatitis fue positivo en el 16%, 5 pacientes para VHB y 3 pacientes para VHC y 7 pacientes para ambos. La valoración de riesgo cardiovascular incluyó realización de ecocardiograma en 31 pacientes, de los cuales el 62% tuvieron cardiopatía hipertensiva; 19.35% miocardiopatía dilatada y 19.35% se reportaron como normales.

Para los trasplantes renales de DVR la determinación de antígenos de histocompatibilidad tuvo los siguientes resultados: 90% compartieron 1 haplotipo, 4% 2 haplotipos y 6% sólo algún antígeno de superficie. De los 96 pacientes sometidos a trasplante renal 55 fueron de donador vivo relacionado (DVR), 33 fueron procedentes de donador cadavérico (DC) y 9 de donador vivo emocionalmente relacionado (DVER). Aunque para efectos de este estudio, se considerarán en el análisis a los donador no relacionado (DNR = DC + DVER)

A partir de 1999 en los pacientes con DC se comenzó a utilizar anticuerpos monoclonales anti-CD39 (basiliximab), del total de pacientes incluidos en esta muestra, 19 pacientes (20%) de DNR recibieron basiliximab de acuerdo con el esquema en los días 0 y 5 postrasplante renal. Posterior al trasplante renal, independientemente del donador, los pacientes continuaron con manejo inmunosupresor en los siguientes modalidades: 62.62% con ciclosporina + azatioprina + prednisona; 28% ciclosporina + prednisona+ mofetilmicofenolato y 10% con tacrolimus + prednisona + azatioprina.

Cuando se comparó a los pacientes según el tipo de diálisis que recibieron previo al trasplante, se encontró que aquellos sin manejo sustitutivo no tuvieron episodios de rechazo agudo; mientras que los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

que recibieron DPCA, lo presentaron el 26%; para los que fueron tratados con HD, el rechazo se presentó en el 26%; finalmente, para los que tuvieron ambos tratamientos, se presentó en el 23% de los casos. Hubo diferencia significativa ($p<0.05$) para los que no tuvieron manejo sustitutivo. Es posible que la respuesta a esta observación se encuentre en que los pacientes sometidos a TR preventivo tenían mejores condiciones clínicas al momento de la cirugía, ya que los parámetros bioquímicos tuvieron niveles más aceptables, es decir, niveles séricos de urea y creatinina menores, con depuracion de creatinina entre 8-10ml/min.

En el seguimiento postrasplante no se encontró asociación entre la presencia de panel hepatitis viral positivo y los episodios de rechazo. Con relación a los anticuerpos contra CMV, del total de pacientes con resultados positivos pre-trasplante renal, seropositivos al isotipo IgG, el 45.5% presentaron rechazo agudo ($p = 0.02$); mientras que aquellos con positividad para IgG e IgM (ambos), tuvieron mayor probablidad de presentar rechazo agudo en el 85% ($p = 0.001$). De esta forma, nuestros datos están de acuerdo con lo informado en otras series, en cuanto a la relación estrecha entre la presencia de infección por CMV y un mayor número de episodios de rechazo agudo; el CMV sigue siendo el patógeno más importante que afecta a los receptores de órganos y afecta la función del injerto principalmente por lesión directa del órgano. La detección de anticuerpos pre-trasplante es importante ya que el manejo preventivo durante los primeros meses después de la cirugía es de vital importancia para disminuir el riesgo de infección asintomática o diseminada lo cual incrementa el riesgo de complicaciones, particularmente de tipo vascular.

El tiempo promedio de isquemia fría para el injerto de DC fue de 24.6 h. De los pacientes trasplantados de DC la incidencia de necrosis tubular aguda fue de 42.85% vs 0% en DVR. Asimismo, todos los pacientes con injerto de DNR el 26.82% presento un episodio de rechazo agudo en los primeros 12 meses vs el 23.63% de pacientes con injerto de DVR, en esta comparación no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos, por lo que se afirma que la presencia de necrosis tubular aguda no se asocia con episodios de rechazo agudo.

Del total de 19 pacientes a los que se administraron anticuerpos monoclonales (basiliximab) al término del seguimiento encontramos que el 84 % seguian vivos, 16% fallecieron, lo que no es diferente de los pacientes que no recibieron el anticuerpo. Durante el seguimiento los pacientes que presentaron

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

rechazo crónico en DNR fue de 24.4% vs 38.2% de DVR ($p<0.01$). Los injertos provenientes de DC tuvieron mayores tiempos de isquemia fría, mayor incidencia de necrosis tubular aguda y más episodios de rechazo agudo durante el primer año, así como un porcentaje de pérdida del injerto en los primeros doce meses, 21.8 % de DC contra 14.5 de DVR.

Al término del seguimiento, de un promedio de 6.5 años, se encuentra que el 80.5% de los receptores de injertos de DNR se encuentran funcionantes, contra 85.5% de los que recibieron un injerto de DVR, sin que haya diferencia significativa en la comparación de ambos grupos. Al realizar un análisis detallado del tipo de donador, un 78.1% de los injertos de DC continuaban con adecuada función; mientras que esto se presentaba en un 85.5% de los de DVR y en un 88% de los de DVER, con diferencia significativa entre los grupos de donador vivo cuando se compara con los de cadáver. Es posible que en este resultado influyan tiempos de isquemia fría prolongada, la edad del donador que se desconocía, o la presencia de otras enfermedades en el donador.

Durante el tiempo de seguimiento, 56 pacientes presentaron datos clínicos y bioquímicos de disfunción del injerto, manifestados por incremento en los niveles séricos de urea y creatinina, así como disminución en la depuración de creatinina. Se realizo biopsia renal a 23 pacientes encontrando datos histopatológicos compatibles con rechazo agudo en 8.3%, rechazo crónico en 8.3%, toxicidad por ciclosporina en 3.1%, glomerulopatía recurrente en 3.1% y otras alteraciones en el 1%*. Todos los pacientes recibieron manejo con bolos de metilprednisolona y ajuste del manejo inmunosupresor en su momento.

El tratamiento inmunosupresor en el 65.6% de los pacientes era el esquema clásico con CyA+AZA+PD, aunque durante los últimos tres años se han comenzado a realizar cambios, principalmente en el retiro de azatioprina por sus bien conocidos efectos adversos de los cuales las dos causas principales para el cambio fue la presencia de leucopenia y en segundo lugar hepatotoxicidad, siendo sustituido por MMF que ha demostrado en varios estudios disminuir la incidencia de rechazo agudo y en algunos otros incluso revertir los episodios de rechazo agudo. El 28% de los pacientes estuvo manejado con CyA+MMF+PDN y el 6.25% con tacrolimus +MMF+PDN. Con relación al uso de tacrolimus, este relativamente nuevo inhibidor de calcineurina ha comenzado a tener una amplia difusión y uso en muchos Centros de Trasplante de Europa y EUA en donde ha mostrado menor frecuencia de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

efectos colaterales así como mejor biodisponibilidad y menor necesidad de dosis ponderal con el mismo efecto inmunosupresor que CyA. En este Hospital se introdujo hace 3 años, sin embargo la experiencia con este esquema de manejo en este momento es muy poca. Con relación al número de esquema recibido e injerto funcionante al final del estudio los resultados fueron del 84% para el manejo tradicional, 85% para CyA+MMF+ PDN y 66% para TCR+MMF+PDN. No se encontro diferencia significativa al comparar cualquiera de estos esquemas, aunque ello puede ser debido más bien a que el tiempo en seguimiento con los nuevos fármacos es poco y que se usa generalmente luego de falla o toxicidad del esquema clásico

Los parámetros bioquímicos que mostraron diferencia significativa durante el seguimiento fueron los niveles séricos de urea, creatinina, hemoglobina y depuración de creatinina en orina de 24 h que es posible que sean factores predictivos positivos en la sobrevida del injerto renal. **Tabla No.2**

Al término del seguimiento, el 70.9% de la cohorte original se encuentra viva, 12.9% han fallecido y 16.1% se perdieron. **Tablas No.3,4 y5**

DISCUSION

El Hospital Central Sur de Pemex es uno de los centros hospitalarios del país en donde desde hace mas de 13 años se llevan a cabo trasplante de órganos, no solo trasplante renal, sino también en los últimos tres años de trasplante hepático. Desde el inicio del programa de trasplantes en esta Unidad los servicios de Nefrología y Cirugía de trasplantes se han dado a la tarea de buscar siempre las mejores opciones de manejo quirúrgico y terapéutico buscando en todo momento la mejoría en la calidad de vida del paciente.

El presente estudio se presenta como proyecto de tesis. Todos los resultados obtenidos fueron analizados con utilizando el instrumento estadístico SPSS versión 8.0.

Es importante recordar que el trasplante de órganos continua siendo en la actualidad un reto multidisciplinario importante en el cual los continuos avances en las ciencias medicas han llevado a una mejoría en la calidad de vida del paciente así como en la sobrevida del injerto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el análisis inicial observamos que no existe diferencia significativa en la sobrevida del injerto renal entre DNR (20%) y DVR (18%) la cual fue de 6 años y medio en promedio, lo cual es congruente con los reportes existentes en la literatura medica donde estudios recientes muestran que el trasplante de riñón de un donador previamente sano ya sea que este provenga de DC o DER, aunque no compartan ningún haplotipo la sobrevida del injerto es equivalente a aquella que se alcanza con injerto de DVR (3). Sin embargo el compartir un haplotipo si confiere cierta protección en relación a presentar datos de rechazo agudo durante los primeros doce meses post-trasplante renal.

Otra variable importante en la sobrevida del injerto DNR fue el tiempo de isquemia fría; esta fue siempre mayor entre aquellos injertos de DC con un promedio de 24.6 hrs y tuvo una relación directa con la presencia de función retardada del injerto y episodios de rechazo agudo durante el primer año No olvidando mencionar que en todos los injertos de DC se desconoce el sexo del donador, la edad y sus co-morbilidades que parecieran tener un efecto importante en la sobrevida del injerto. Así mismo para el tiempo y tipo de diálisis pre-trasplante renal no encontramos asociación con la sobrevida del injerto ya que tanto los pacientes con DPCA, HD y aquellos que estuvieron en ambos manejos la sobrevida del injerto renal fue la misma.

En el manejo inmunosupresor, no encontramos diferencias importantes entre los pacientes de DNR que recibieron manejo con anticuerpos monoclonales del tipo de basiliximab y posteriormente manejo inmunosupresor clásico, ya que la sobrevida del injerto y del paciente fue la misma para los dos grupos al termino del seguimiento.

El mantenimiento inmunosupresor postrasplante en el 60% de los casos fue con esquema convencional, sin embargo con la introducción de mofetil micofenolato y tacrolimus , la experiencia en este centro hospitalario es poca, así que en este análisis inicial no podemos aun definir si existe diferencia significativa entre los tres tipos de tratamiento. Aunque los artículos recientemente publicados en relación a manejo inmunosupresor a largo plazo en trasplante renal mencionan que MMF es mejor en relación con azatioprina, que sus efectos colaterales son menores y, mas importantemente que si disminuye la presencia de eventos de rechazo agudo en los primeros doce meses. Así mismo para tacrolimus el cual tiene menos impacto en los niveles séricos de lípidos vs. ciclosporina llegando a disminuir los niveles de colesterol entre un 10 y 15% lo cual se considera beneficioso para aquellos pacientes con insuficiencia

CON
FALLA ... ORIGEN

renal y enfermedad cardiovascular pre-existente, pues disminuye el número de eventos; sin embargo un efecto adverso muy frecuente que se ha llegado a observar en pacientes de este Hospital es la presencia de trastornos gastrointestinales.

Del seguimiento con parámetros bioquímicos de todos los analizados incluyendo química sanguínea, biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático, perfil de lípidos, depuración de creatinina y albuminuria en orina. Los únicos resultados con valor predictivo positivo para sobrevida de injerto renal fueron: urea, creatinina y depuración, así como hemoglobina en sangre. No así la micro albuminuria que se menciona como un parámetro indirecto importante de rechazo crónico del injerto, sin embargo es importante recalcar que existió una gran pérdida de datos en relación a la determinación de micro albuminuria de 24 hrs, ya que no se encontraron los datos en el expediente probablemente por error humano (no se anexaron al expediente), por lo que no podemos descartarlo como un parámetro bioquímico importante.

CONCLUSIONES

De los pacientes sometidos a trasplante renal en sus dos modalidades, los factores que parecen tener un valor predictivo de sobrevida del injerto renal son la presencia de anticuerpos positivos contra CMV, función retardada del injerto, episodios de rechazo agudo en los primeros 12 meses postrasplante y el manejo inmunosupresor así como el seguimiento de función del injerto con estos parámetros bioquímicos.

T... S CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA:

1. Gaston R. Long-Term Renal Transplant Management. Am J Kidney Dis 2001; 38 pp
2. Droupy S; Blanchet P, Eschwege P, et. al; Long-Term results of Renal Transplantation Using Kidneys Harvested from Non-heartbeating donors. Am J Urology . 2003 169 (1):pp 28-31
3. Cheng, W, Pleass, H, Akyol, M, Forsythe, J, Madhavan, K, Garden, O. Delayed Graft function after cadaveric kidney transplantation. British J Surgery. 2002. 89 (1). p.34: 38.
4. Waller, J; Richardson, A; Metcalfe, M, et al. A multicentre analysis of the results of kidney transplantation from non-heart-beating-donors in the UK British J Surgery. 2002. 89 (1): pp 7-8.
5. Young, C , et al, Renal transplantation in black americans. N EnglandJ Med 2000. 343(21): 45-52.
6. Takemoto, S, et al. Twelve years'experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. N England J Med 2000 343(15) pp 78-4.
7. Pascual, M. et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. N Engl J Med.2002 346(8). 80-9
8. Shaubel, D., et al. Trends in mortality and graft failure for renal transplant patients. Canadian Medical Association Journal.:2002:167(2).
9. Cohe, D.,et al: Long Term Renal transplant management. General Health management and long term care of the renal transplant recipient. AJKD 2001:38.(6)
10. Jensik SC: Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: Three year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial Transplant Proc: 1998: 30:1216-1218.
11. Halloran PF: Immunosuppression in the post-adaptation period Transplantation:2000:70:pp 3-5
12. Takemoto S, Terasaki PI: Survival of nationally shared HLA-matched kidney transplants from cadaveric donors. N. Engl J. Med.1992:327:834-9
13. Chertow GM, Brenner BM, Mackenzie HS, Milliford EL: Non inmunologic predictors of chronic renal allograft failure. data from the United Network for Organ Sharing. Kidney Int Suppl: 1995:52:s48-s51.
14. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. Transplantation: 1997:63:968-74.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE NEFROLOGIA Y TRASPLANTES

NOMBRE:_____EDAD:_____PESO:_____TALLA:_____
FICHA:_____FECHATR:_____CAUSA IRCT:_____ TIPO
DIALISIS:_____TIEMPO PRE-TRASPLANTE:_____
TRASFUSIONALES PRE-TR:_____TRASFUSIONALES POST-TR_____
OTRAS PATOLOGIAS:_____
PANEL VIRAL HEPATITIS:_____ELISA PARA VIH:_____
PERFIL TORCH:_____
PCR (CMV),(VHB),(VHC)_____ HLA:_____
PRUEBAS CRUZADAS:_____
ECOCARDIOGRAMA:_____
USG RENAL BILATERAL:_____
BIOPSIA RENAL RIÑON NATIVO_____
FECHA TRASPLANTE:_____DONADOR:_____ TIEMPO ISQUEMIA FRIA:____
NO. TRASPLANTE:_____
MANEJO INMUNOSUPRESOR: (CyA) _____(PDN)_____(AZA)_____
(MMF)_____(TACROLIMUS)_____(BASILIXIMAB)_____
USG INJERTO RENAL:_____
GAMMAGRAMA INJERTO RENAL:_____
_____

LABS	PRE-TR	1 MES	6 MESES	1 AÑO	1 1/2	2AÑOS	2 1/2	3 AÑOS	3 ½
Glue									
Urea									
A urico									
Creat									
Na									
K									
Cl									
Hb									
Hto									
Leuc									
Linf									
Neut									
Plaq									
Alb									
TGO									
TGP									
CT									
TG									
Der									
A/0									
CyA									
EGO									

FALTA

PAGINA

20

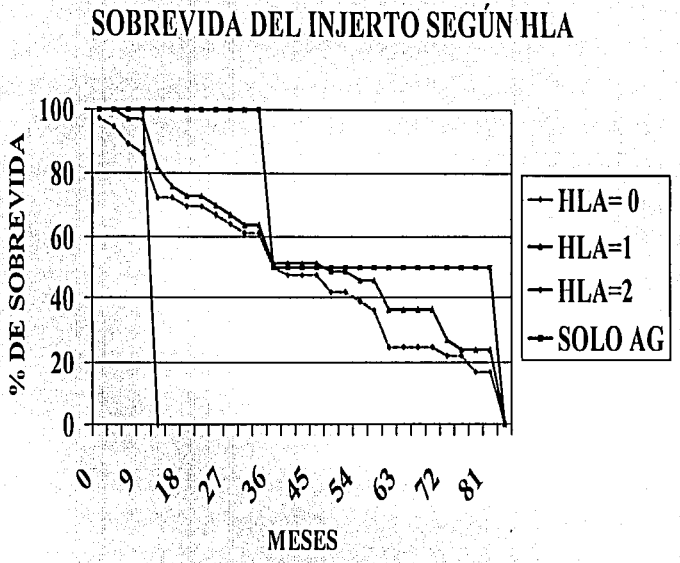
FALLA DE ORIGEN

CAUSA DE INSUFICIENCIA RENAL	NUMERO DE PACIENTES
GMN CRONICA	59 PACIENTES
NEFROPATIA DIABETICA	9 PACIENTES
NEFROPATIA LUPICA	4 PACIENTES
MALFORMACIONES CONGENITAS	6 PACIENTES
NEFROPATIA OBSTRUCTIVA	8 PACIENTES
RIÑONES POLIQUISTICOS	10 PACIENTES
TOTAL	96 PACIENTES

Tabla No. 1 Causas de Insuficiencia renal en la cohorte de Trasplante Renal

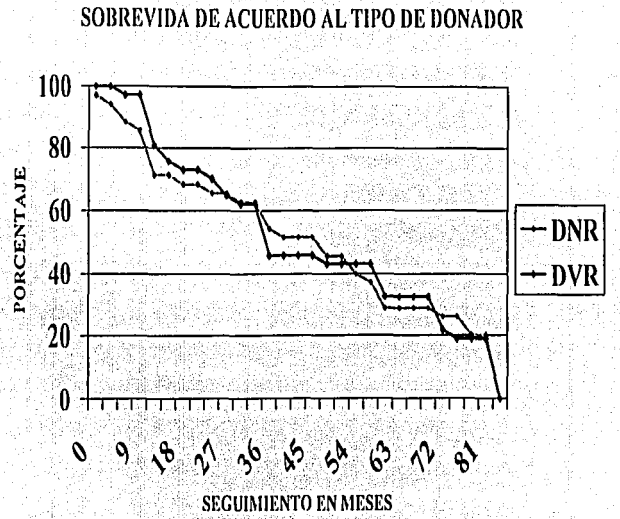
Parámetro	Con injerto funcionante	Con injerto no funcionante	Valor p
Urea a los 6 meses	56±31	74±24	0.03
Urea a los 12 meses	51 ± 17	83±40	0.017
Creatininina a los 12 meses	1.3 ± 0.41	3.43 ± 5.2	0.203
Hemoglobina a los 6 meses	13.06± 2.1	12.01 ± 2.2	0.030
Hemoglobina a los 12 meses	14 ± 2.08	12 ± 2.9	0.030
Dep. creatinina a los 6 meses	64.51 ± 26	36 ± 18	0.0001
Dep. creatinina a los 12 meses	70.2 ± 39.6	47.48 ± 20.78	0.011

Tabla No. 2.- Parámetros bioquímicos con valor predictivo positivo en el seguimiento postrasplante renal



FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 3.- Curva de sobrevida de acuerdo a HLA compartidos



FALLA DE ORIGEN
NO SELLO

Tabla No. 4.- Curvas de sobrevida de acuerdo al tipo de donador

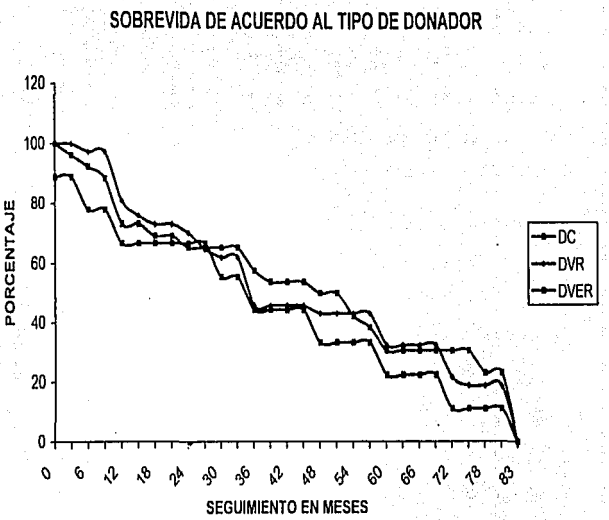


Tabla No. 5.- Curvas de sobrevida de donador en sus tres modalidades

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN