



11230  
7  
**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

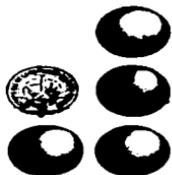
**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN**

**TRASPLANTE RENAL ANTICIPADO. EXPERIENCIA  
CLINICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN**

**TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
N E F R O L O G O  
P R E S E N T A :  
JORGE ESTUARDO LUNA GUERRA**

**TUTOR DE TESIS: DRA. JOSEFINA ALBERU GOMEZ  
TITULAR DEL CURSO: DR. RICARDO CORREA ROTTER**

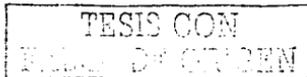


**INNSZ**

**MEXICO, D. F.**

**SEPTIEMBRE 2003**

**A**





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.

**FIRMAS**

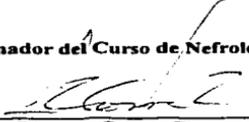
Alumno

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Jorge Estrella Luna Guerra**

Asesor de Tesis

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. Josefina Alberú Gómez**  
Jefe del Departamento de Trasplantes

Coordinador del Curso de Nefrología

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Ricardo Correa Rotter**  
Jefe del Departamento de Nefrología  
y Metabolismo Mineral

Coordinador de Enseñanza

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez**  
Jefe de la Coordinación de Enseñanza



**INCMNSZ**

INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

B

## **AGRADECIMIENTO**

**“Este trabajo de investigación fue realizado con una beca de la  
Secretaría de Relaciones Exteriores otorgada por el Gobierno de  
México”**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

c

## DEDICATORIA

### **A Dios:**

Luz y guía en mi vida.

### **A mis padres:**

Como un pequeño reconocimiento a  
Su amor y apoyo incondicionales.  
Este logro también es suyo.

### **A mi esposa e hijas:**

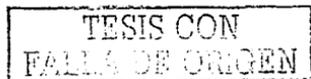
Motivo de este sacrificio que nos  
Alejó temporalmente pero que hizo  
Más fuerte el amor que les tengo.

### **A mis hermanos:**

Mis mejores amigos.  
Dios los bendiga hoy y siempre.

### **A mis amigos:**

Un amigo es un hermano que puedes  
Escoger.  
Gracias por brindarme  
Su amistad.



# INDICE

	Página
Resumen .....	1
I. Introducción .....	3
II. Justificación .....	12
III. Objetivo .....	13
IV. Metodología .....	14
a) Diseño .....	14
b) Población .....	14
c) Grupo de estudio .....	14
d) Criterios de inclusión .....	14
e) Criterios de exclusión .....	14
f) Criterios de eliminación .....	15
g) Variables .....	15
h) Definición de variables .....	16
i) Aspectos éticos .....	20
j) Factibilidad .....	20
k) Recolección de datos .....	20
l) Análisis de la información .....	20
m) Recursos .....	21
V. Resultados .....	22
VI. Discusión .....	25
VII. Conclusiones .....	29
VIII. Anexos .....	30
IX. Bibliografía .....	31

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** El trasplante renal es el tratamiento de elección para un importante número de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, teniendo como principal ventaja sobre otras modalidades de terapia sustitutiva (diálisis peritoneal y hemodiálisis) el ofrecer una mejor calidad de vida<sup>1</sup> y en algunas instancias ser más económico. El prolongar el tiempo en diálisis en pacientes candidatos a trasplante condiciona una mayor morbilidad, costos e inconvenientes para el paciente, por lo que desde hace algunos años se ha propuesto como una opción atractiva el trasplante anticipado (Preemptive Transplantation); el cual se define como el uso de trasplante renal como la alternativa primaria de reemplazo de la función renal en ausencia de cualquier tipo de terapia dialítica preoperatoria<sup>9-17</sup>.

**OBJETIVO.** Reportar la experiencia obtenida hasta el momento actual en el INCMNSZ en la supervivencia del paciente e injerto renal en receptores que se han sometido a trasplante renal anticipado de donador vivo.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio de casos y controles anidado en una cohorte, en el periodo comprendido de enero de 1990 a marzo de 2002 que incluyó 9 trasplantes renales anticipados de donador vivo (Grupo I) y 18 pacientes sometidos a trasplante renal convencional de donador vivo (Grupo II). En ambos grupos se registraron las siguientes variables: edad, género, etiología de la insuficiencia renal crónica (IRC), número de haplotipos, esquema de inmunosupresión, modalidad dialítica, tiempo en la misma, CrS y DCr pre-trasplante, a los 3, 6, 12 meses post-trasplante y última consulta; número de hospitalizaciones, motivo y tiempo de hospitalización post-trasplante, eventos de rechazo agudo (RA) y su severidad, presión arterial y uso de antihipertensivos a los 12 meses post-trasplante.

1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**RESULTADOS.** Un total de 27 pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo se incluyeron en este estudio, 9 con trasplante renal de manera anticipada (Grupo I) y 18 con trasplante renal convencional (Grupo II). 15 varones (55%) y 12 mujeres (45%) fueron incluidos. La edad promedio en el grupo I fue de  $36.8 \pm 14.08$  años y de  $35 \pm 12.86$  años en el grupo II. En ambos grupos, la causa de IRC fue indeterminada. En el grupo II el tiempo promedio en terapia sustitutiva fue de  $18 \pm 13.64$  meses. La DCr pre-TR en el grupo I fue de  $14.4 \pm 6.60$  ml/min y de 0 ml/min en el grupo II. Los eventos de RA en el grupo II fueron de 4 (22%) vs. 1 (11.1%) en el grupo I ( $p = 0.49$ ). La DCr al año del trasplante fue de  $81.8 \pm 22.2$  ml/min en el grupo I y de  $72.9 \pm 27.0$  ml/min en el grupo II ( $p = 0.5$ ). El tiempo de seguimiento post-trasplante de los grupos I y II fue de  $23.3 \pm 19.3$  vs.  $22 \pm 15.81$  meses, respectivamente ( $p = ns$ ). El número de hospitalizaciones fue similar en ambos grupos: 4 (44%) en el grupo I vs. 5 (27.8%) en el grupo II; siendo las infecciones la principal causa. Por último, el uso de antihipertensivos fue de 44% en el grupo I y de 66% en el grupo II ( $p = 0.28$ ).

**CONCLUSIONES.** El trasplante renal anticipado es comparable al trasplante renal convencional en cuanto a la función del injerto, eventos de RA e infecciones post-trasplante. Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la función del injerto entre ambos grupos, si se observó una tendencia en favor del grupo I en lo que respecta a DCr y CrS post-trasplante. La incidencia de hipertensión arterial sistémica fue menor en el grupo de trasplante renal anticipado.

**TRASPLANTE RENAL ANTICIPADO. EXPERIENCIA CLINICA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**I. INTRODUCCIÓN**

El trasplante renal es el tratamiento de elección para un importante número de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, teniendo como principal ventaja sobre otras modalidades de terapia sustitutiva (diálisis peritoneal y hemodiálisis) el ofrecer una mejor calidad de vida<sup>1</sup> y en algunas instancias ser mas económico.

En general, el manejo convencional del paciente con insuficiencia renal crónica terminal es iniciar terapia sustitutiva, ya sea diálisis peritoneal o bien hemodiálisis, para después llevar a cabo el trasplante renal, de donador vivo o cadavérico según sea el caso. Existe evidencia experimental y clínica de que la uremia tiene un efecto inmunosupresor, como ha sido reportado por varios autores<sup>2-8</sup>. Adicionalmente, un segundo factor que impide un trasplante anticipado o incluso temprano después del inicio de diálisis es el diagnóstico tardío de la insuficiencia renal crónica. El prolongar el tiempo en diálisis en pacientes candidatos a trasplante condiciona una mayor morbilidad, costos e inconvenientes para el paciente, por lo que desde hace algunos años se ha propuesto como una opción atractiva el trasplante anticipado (Preemptive Transplantation); el cual se define como el uso de trasplante renal como la alternativa primaria de reemplazo de la función renal en ausencia de cualquier tipo de terapia dialítica preoperatoria<sup>2 9-17</sup>.

El trasplante renal anticipado tiene varias ventajas teóricas:

- 1) reduce los costos del tratamiento de la insuficiencia renal ya que el mantenimiento de la diálisis tiene un costo estimado de más de 25 mil dólares al año por paciente.<sup>18</sup>
- 2) evita muchas de las complicaciones asociadas a la diálisis (procedimientos quirúrgicos, hospitalizaciones, infecciones, transfusiones sanguíneas, morbilidad asociada a la uremia).
- 3) evita los inconvenientes de sesiones frecuentes de hemodiálisis o acciones cotidianas para el manejo de la diálisis peritoneal que pueden interferir con la calidad de vida de los pacientes.

Los beneficios anteriores pueden ser contrarrestados por varias desventajas, entre las que se han mencionado:

- 1) la posible disminución de la supervivencia del injerto al evitar el efecto inmunosupresor atribuido a factores como la uremia, la diálisis y las múltiples transfusiones.
- 2) la posibilidad que el trasplante ocurra meses antes de la necesidad de diálisis basado en una predicción inexacta de dicha necesidad, lo que llevaría al gasto precoz de la función del injerto.
- 3) se ha sugerido que la adherencia del paciente al tratamiento inmunosupresor es menor por no haber experimentado previamente los inconvenientes de la diálisis.
- 4) Por último, una desventaja teórica más supondría la exposición a un riesgo de cirugía en alguien que todavía no la requiere.

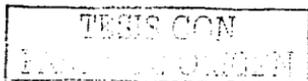
En términos generales se acepta que el trasplante renal anticipado debe realizarse con una depuración de creatinina (DCr) de 20 ml/min para pacientes diabéticos, en quienes la progresión de la enfermedad puede ser muy rápida, mientras que para pacientes con IRC en la que la enfermedad causal es de progresión lenta (nefritis intersticial crónica, enfermedad renal poliquística) el trasplante puede llevarse a cabo con DCr entre 10 a 15 ml/min<sup>19</sup>.

Los primeros resultados acerca de los beneficios y ventajas que aporta el trasplante renal anticipado sobre el trasplante convencional se describen en el trabajo realizado por Migliori y colaboradores<sup>12</sup>. Estos autores incluyeron 1742 primeros trasplantes realizados en la Universidad de Minnesota durante un período de 16 años y el objetivo era determinar si la supervivencia del injerto y del paciente se veía afectada de manera adversa por la realización anticipada de trasplante renal previo al inicio de terapia dialítica. Un total de 132 pacientes fueron sometidos a trasplante renal anticipado durante el período de estudio. No hubo diferencias en la supervivencia actuarial del injerto y paciente entre los grupos con o sin diálisis previa al trasplante. El pronóstico de la función renal tampoco se vio afectado por el número de haplotipos que el receptor compartía con su donador. Sin embargo, en el grupo de trasplante renal de donador cadavérico se observó una tendencia hacia un efecto adverso del trasplante renal anticipado versus el trasplante renal convencional (que no alcanzó significancia estadística), dado que la supervivencia del injerto a los dos años fue de 52% vs. 66% en el grupo no dializado y el dializado, respectivamente ( $p = 0.15$ ). Igualmente la supervivencia del paciente fue significativamente menor ( $p = 0.04$ ) en el grupo no dializado, con 66% vs. 80% en el grupo dializado previo al trasplante renal.

Sin embargo, casi todos los pacientes del grupo de trasplante renal anticipado fueron diabéticos. Al hacer el análisis de pacientes diabéticos dializados y no dializados, los resultados en cuanto a sobrevida de injerto y paciente fueron idénticos. Así, el aparente efecto deletéreo del trasplante renal convencional en el grupo de trasplante cadavérico se atribuyó a la preponderancia de pacientes diabéticos. Con estos resultados, los autores concluyeron que el trasplante renal realizado previo a la diálisis crónica fue seguro, independientemente del tipo de donador y del esquema inmunosupresor.

En 1991, Katz y colaboradores<sup>11</sup> informaron la experiencia en trasplante renal anticipado en 85 receptores de donador vivo y cadavérico contra un grupo de 84 receptores previamente dializados, y pareados por género, edad, tipo de donador, disparidades y porcentaje de panel reactivo de anticuerpos. Todos los pacientes recibieron CsA y prednisona en el tratamiento inmunosupresor. Entre ambos grupos hubo únicamente dos diferencias. El grupo de trasplante renal anticipado incluyó más pacientes diabéticos: 32 vs 15 ( $p = 0.01$ ). Además, el grupo control incluyó más pacientes con cualquier número de transfusiones sanguíneas pretrasplante: 55 vs 28 ( $p = 0.001$ ). En ambas situaciones se esperaba un efecto negativo sobre la supervivencia del injerto en el grupo de trasplante anticipado. Los resultados obtenidos en cuanto supervivencia de injerto y paciente fueron los mismos en ambos grupos. Así, la supervivencia de los pacientes del grupo de trasplante renal anticipado fue de 94, 93 y 91% a 1, 2 y 5 años, comparado al grupo control, en el cual la supervivencia fue de 96, 93 y 93%, respectivamente.

La supervivencia del injerto también mostró resultados similares entre ambos grupos: en el grupo de trasplante renal anticipado fue de 83, 81 y 73% al 1, 2 y 5 años comparado con 90, 81 y 76% en el grupo control, respectivamente. La incidencia de episodios de rechazo agudo fue comparable entre ambos grupos. Sin embargo, en esta serie se informaron más casos de rechazo agudo atribuidos a mal apego a tratamiento en el grupo de trasplante anticipado, comparado con el grupo control ( $p < 0.001$ ). En este estudio se exploró un aspecto que no había sido evaluado previamente, consistente en el estado de rehabilitación pre y post-trasplante. Se observó que hubo un mayor número de pacientes que alcanzaron la rehabilitación a tiempo completo en el grupo de trasplante renal anticipado que en el grupo control, tanto en el periodo pretrasplante (36 vs 22,  $p < 0.05$ ) como en el postrasplante (38 vs 20,  $p < 0.01$ ). De nuevo, los autores concluyeron que el trasplante renal anticipado es comparable en cuanto a función del injerto y sobrevida del paciente al trasplante renal realizado después de estar en diálisis. Stratta y colaboradores<sup>16</sup> reportan su experiencia en trasplante renal anticipado, pero esta vez combinado con trasplante de páncreas, en 31 pacientes diabéticos tipo I. El grupo control incluyó a 30 pacientes diabéticos tipo I sometidos a trasplante combinado páncreas-riñón después de haber estado en diálisis. Ambos grupos fueron similares en edad, género, duración y severidad de la diabetes, raza, tiempo de preservación del injerto, retrasplantes, sensibilización y serología para CMV. Todos los pacientes fueron manejados con cuádruple esquema inmunosupresor (CsA, azatioprina, prednisona y OKT3). La supervivencia del paciente fue de 100% vs 96.8% en el grupo de trasplante convencional y anticipado, respectivamente.



Lo mismo ocurrió con la supervivencia de los injertos pancreáticos y renales. La incidencia de rechazo, infección, complicaciones post-operatorias y tiempo de hospitalización fue similar en ambos grupos. Una vez más, la rehabilitación favoreció al grupo de trasplante anticipado. En vista de estos resultados, los autores sugieren que el trasplante anticipado es la mejor opción en pacientes diabéticos tipo I bien seleccionados. Además, proponen que este tipo de trasplante no debe de considerarse anticipado en esta población dado los tiempos de espera tan largos así como la naturaleza progresiva de las complicaciones asociadas a la diabetes.

En 1998, John et al<sup>9</sup> informan la experiencia obtenida en trasplante renal anticipado en 43 receptores de donador vivo, en el período comprendido entre 1989 y 1996, comparándolos con 86 controles que fueron trasplantados después de haber estado en hemodiálisis. Ambos grupos fueron similares en cuanto a distribución por género, edad, fuente y edad del donador, causa de insuficiencia renal crónica y esquema inmunosupresor. La supervivencia al año y a los 2 años del injerto (anticipado: 82.8% y 77.3% ; grupo control: 82% y 78%) y del paciente (anticipado: 92% y 89.5%; grupo control: 91% y 89.5%, respectivamente) fueron similares. Un resultado interesante de este estudio fue el hallazgo de mayor número de transfusiones pretrasplante en el grupo control comparado con el grupo de trasplante anticipado ( $4.6 \pm 2.6$  vs.  $2.4 \pm 2.3$  transfusiones, respectivamente), así como un mayor número de pacientes positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (12 (14.6%) vs. 1 (2.4%)), y una mayor prevalencia de disfunción hepática (5 (5.85 vs. 0) en el grupo control comparado con el grupo de trasplante anticipado, respectivamente. Resultados similares se obtuvieron en el período postrasplante.

De esta manera, los autores concluyen que el trasplante renal anticipado ofrece una supervivencia del injerto y del paciente comparable al trasplante renal convencional, además de que evita las complicaciones e inconvenientes asociadas a diálisis, principalmente el requerimiento de transfusiones con la morbilidad asociada a éstas. El trasplante renal anticipado ofrece ventajas en cuanto a costo-efectividad comparado con el convencional y debería ser una práctica recomendada en países en desarrollo. Aunque la gran mayoría de estudios sobre trasplante renal anticipado se han hecho en receptores de donador vivo, existe también evidencia en receptores de donador cadavérico. Así, Roake et al<sup>14</sup> en 1996 y Papalois et al<sup>13</sup> en el 2000 reportan su experiencia en 116 y 72 pacientes, respectivamente. En ambos estudios, los resultados en cuanto a sobrevida del injerto y paciente fueron similares al compararlos con los obtenidos en el grupo de trasplante renal realizado después de haber estado en diálisis. En ambos estudios se censó la calidad de vida y su rehabilitación postrasplante siendo muy similar entre ambos grupos, con una leve tendencia a favor del grupo de trasplante renal anticipado; además, no hubo casos de mal apego a tratamiento en ninguno de los casos de este último grupo.

Sin embargo, surgen consideraciones éticas en cuanto a la asignación de órganos en pacientes en lista de cadáver que ya están en diálisis y los que no lo están. Algunos autores proponen que en esos casos debiera asignarse el órgano a los primeros en vista de que tienen una mayor urgencia por las complicaciones asociadas a la uremia y la diálisis *per se*.

Otro punto controversial del trasplante renal anticipado en receptores de donador cadavérico es que si los trasplantes son realizados muchos meses antes de la necesidad de cualquier forma de terapia sustitutiva de la función renal, los costos podrían incrementarse así como llevar a un "gasto precoz" de la función del injerto. Por estas razones es difícil justificar este tipo de trasplante en receptores de donador cadavérico, aunque hay argumentos a favor de su realización en esta población en particular. Uno de éstos es la obtención de una mejor calidad de vida con la consecuente rehabilitación *ad integrum* en la mayoría de los casos; así como de la inclusión temprana en lista de espera de un paciente altamente sensibilizado lo que supondría una mayor oportunidad de obtener un órgano. Una ventaja más del trasplante renal anticipado que puede extrapolarse a esta población se desprende de los resultados del estudio de Mange y colaboradores<sup>20</sup> realizado en receptores de donador vivo, en el que se encontró que la supervivencia del injerto fue aproximadamente un 10% mayor para los receptores que se sometieron a trasplante renal sin diálisis previa comparada con la obtenida en aquellos pacientes que estuvieron en diálisis de manera crónica previo al trasplante renal. Estos resultados fueron confirmados posteriormente por el mismo autor<sup>21</sup>. En este estudio se analizó la base de datos del Sistema de Datos Renales de Estados Unidos de América (USRDS por sus siglas en inglés) que incluyó a 8481 pacientes sometidos a trasplante renal con y sin apoyo dialítico previo a la realización del mismo. Los resultados obtenidos favorecieron a los pacientes sometidos a trasplante renal anticipado, como lo mostró

la reducción de un 52% en el riesgo de pérdida del injerto durante el primer año de trasplante ( $p = 0.002$ ), y un 82% de reducción durante el segundo año ( $p = 0.001$ ), comparado al grupo de trasplante después de haber estado en diálisis. Además, se ha informado que a mayor tiempo en diálisis peor es el pronóstico para el injerto, independientemente de la modalidad dialítica<sup>22</sup>.

Las razones arriba mencionadas pueden inclinar la balanza hacia la realización de trasplante renal anticipado en receptores de donador vivo y cadavérico, teniendo presente en esta última población las consideraciones éticas ya mencionadas, sin olvidar que la decisión última sobre el tipo de trasplante a realizar debe de individualizarse según el paciente y la institución en donde se realice el trasplante, así como de aspectos tales como la tasa de progresión de la enfermedad causante de insuficiencia renal crónica, entre otros. En todos los casos, la decisión final debe ser discutida con el paciente y su familia, así como con el cirujano de trasplantes y el nefrólogo.

Finalmente, para responder de manera categórica si el trasplante anticipado es mejor que el trasplante realizado después de haber estado en diálisis, debería diseñarse un estudio en el que se asignara de manera aleatoria a los pacientes con insuficiencia renal crónica a una u otra alternativa de trasplante, sin embargo, ésto no sería ético. Por lo tanto, ante la falta de dicha evidencia, debemos basar nuestra práctica en los estudios actuales que han mostrado que en general el trasplante renal anticipado es comparable, e incluso ofrece ventajas, al convencional en cuanto a la supervivencia del injerto y el paciente, ofrece beneficios en cuanto a costo-efectividad así como en cuanto a la rehabilitación y reincorporación del paciente a sus actividades.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

En vista de que en nuestro Instituto se realizan un promedio de 35 trasplantes renales al año, la gran mayoría de los cuales han sido llevados a cabo en pacientes con terapia sustitutiva previa al trasplante; queremos conocer desde cuándo y cuántos pacientes se han sometido a trasplante renal de manera anticipada, así como su evolución comparada con los pacientes sometidos a trasplante renal convencional.

### **III. OBJETIVO**

Determinar si los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán sometidos trasplante renal anticipado presentan beneficios adicionales o comparables al trasplante renal convencional en cuanto a la función del injerto, episodios de rechazo agudo, días de hospitalización y uso de antihipertensivos.

#### **IV. METODOLOGÍA**

**a) DISEÑO:** Estudio observacional, de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes sometidos a trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**b) POBLACIÓN:** La población de estudio incluyó a los pacientes receptores de trasplante renal de donador vivo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**c) GRUPO DE ESTUDIO:** Se incluyeron a los 11 pacientes trasplantados de manera anticipada a partir de la fecha en que se realizó el primer trasplante de este tipo y a dos controles por cada caso, pareados para edad, sexo, haplotipos, esquema de inmunosupresión y período en que se realizó el trasplante.

Los datos de ambos grupos se recolectaron en el momento basal (día del trasplante), a los 3, 6 y 12 meses postrasplante, así como los de la última consulta.

**d) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Pacientes sometidos a trasplante renal mayores de 18 años.
2. De donador vivo relacionado y no relacionado.
3. Ambos géneros.
4. Primeros trasplantes.
5. Que tuviesen por lo menos 6 meses de evolución al momento del estudio.

**e) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Pacientes trasplantados de donador cadavérico.
2. Aquellos que hayan sido sometidos a otro trasplante renal previamente.

**f) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

1. Aquellos cuyos expedientes no fueron recuperables.
2. Los casos cuyos expedientes estuvieron incompletos o fue imposible obtener la información mínima requerida.

**g) VARIABLES:**

**VARIABLES DEPENDIENTES:** Sobrevida del injerto, sobrevida del paciente, número de rechazos.

**VARIABLES INDEPENDIENTES:**

Para los casos (trasplante renal anticipado): edad, género, etiología de la IRC, , número de haplotipos o antígenos compartidos con el donador, esquema de inmunosupresión, fecha del trasplante, episodios rechazo agudo, , depuración de creatinina pre y postrasplante a los 3,6 y 12 meses así como en su última consulta, tiempo de hospitalización inicial, sobrevida del paciente, sobrevida del injerto y uso de antihipertensivos.

Para los controles (trasplante convencional): edad, género, etiología de la IRC, tipo de terapia dialítica (diálisis peritoneal y hemodiálisis) y tiempo de permanencia en la misma, número de haplotipos o antígenos compartidos con el donador, esquema de inmunosupresión, fecha del trasplante, episodios de rechazo agudo, depuración de creatinina pre y postrasplante a los 3,6 y 12 meses postrasplante así como en su última consulta, tiempo de hospitalización inicial, sobrevida del paciente, sobrevida del injerto y uso de antihipertensivos.

#### M) DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la defunción.	Años de vida del paciente registrados en el expediente al momento del trasplante	Númerica	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Sexo que aparece en el expediente del paciente	Nominal	Masculino/Femenino
Etiología	Causa que origina determinada condición	Enfermedad que se supone causó la IRC	Nominal	Diabetes, Hipertensión, etc.
Haplotipos	Antígenos de histocompatibilidad que son expresados en la superficie de las células	Número de antígenos clase I y II que comparten receptor y donador	Númerica continua	0,1,2
Esquema de inmunosupresión	Medicamentos que disminuyen la inmunidad en un huésped	Medicamentos inmunosupresores utilizados en el receptor de trasplante renal	Nominal	Prednisona, Aza, CsA Predni, Aza, Tacro Predni, MMF, CsA Predni, MMF, Tacro
Donador vivo	Persona viva que dona un órgano	Persona que en vida dona un riñón a otra con la que tiene relación de consanguinidad o legal	Nominal	Vivo Relacionado Vivo No Relacionado
Rechazo agudo	Reacción inmunológica de tipo humoral o celular que un huésped monta contra un órgano	Disfunción del injerto manifestada principalmente por elevación de la CrS, sin otra etiolo-	Nominal, dicotómica	Si-No

	extraño	gia y que se presenta en los tres primeros meses posttrasplante renal		
Rechazo crónico	Reacción inmunológica de tipo humoral o celular que un huésped monta contra un órgano extraño	Disfunción del injerto manifestada principalmente por elevación de la CrS, sin otra etiología aparente y que se presenta después de los tres primeros meses del trasplante. Histológicamente se manifiesta como engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos, atrofia tubular y nefritis túbulointersticial	Nominal, dicotómica	Si-No
Trasplante renal anticipado	Sustitución de la función renal por medio de un aloinjerto	Trasplante renal que se realiza como alternativa primaria de la función renal en ausencia de cualquier tipo de terapia dialítica preoperatoria	Nominal, Dicotómica	Si-No
Trasplante renal convencional	Sustitución de la función renal por medio de un aloinjerto	Trasplante renal que se realiza en pacientes que han estado en cualquier tipo de terapia dialítica previo al	Nominal, dicotómica	Si-No

		trasplante		
Depuración de creatinina	Eliminación de una sustancia X del plasma a través de la orina	Cálculo del aclaramiento renal de creatinina por medio de la fórmula $CCr = CrU/CrS$ , en donde $CrU$ = creatinina urinaria, $t$ =tiempo en minutos en que se recolectó la orina, $CrS$ = creatinina en suero.	Numérica	Mi/min
Fecha de trasplante renal	Día, mes y año en que sucedió determinado evento	Día, mes y año en que se llevó a cabo el trasplante renal	Numérica	Día,mes y año
Número de hospitalizaciones	Número de veces que un paciente es hospitalizado	Número de veces que el receptor de trasplante renal fue hospitalizado por una condición relacionada o no al TR	Numérica	Número de veces
Duración de la hospitalización	Tiempo que durante el cual se está hospitalizado	Duración en días de la hospitalización desde el ingreso hasta el día del alta	Numérica	Número de días
Causa de hospitalización	Motivo que obligó el ingreso a un hospital	Causa que obligó el ingreso al hospital	Nominal	Infección, rechazo, etc.
Diálisis peritoneal	Paso de líquidos y solutos a través de la membrana peritoneal	Uso de terapia sustitutiva de la función renal en cualquiera de sus formas (DPCA,DPA,	Nominal, dicotómica	Si-No

		DPI) utilizada por el paciente previo al TR		
Hemodiálisis	Remoción de líquidos y solutos de la sangre através de una membrana semipermeable	Tipo de terapia sustitutiva de la función renal utilizada por el paciente previo al TR	Nominal, dicotómica	Si-No
Sobrevida del paciente	Número de años que una persona vive después de haber un determinado evento	Número de años que el receptor de trasplante renal vive después del trasplante	Numérica	Años
Sobrevida del injerto	Número de años que un órgano o tejido extraño funciona en un huésped	Número de años que el aloinjerto renal funciona en el receptor, aún después de la muerte de este último	Numérica	Años
Receptor	Persona que recibe un órgano o tejido en su cuerpo	Persona con IRCT que recibe un aloinjerto de un donante vivo o cadavérico	Nominal	

### **i) ASPECTOS ETICOS**

En vista de las características retrospectivas del presente estudio y del hecho que se respetó la confidencialidad de la información, éste no tuvo implicaciones éticas.

### **j) FACTIBILIDAD**

El estudio fue completamente factible en vista de que solo contempló la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión ya mencionados con anterioridad.

### **k) RECOLECCION DE DATOS**

La información obtenida de los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión ya mencionados fueron recolectados en una base de datos diseñada especialmente para este fin (ver anexo).

### **l) ANALISIS DE LA INFORMACION:**

Los datos obtenidos se sometieron a estadística descriptiva, utilizando media  $\pm$  desviación estandar (DE) y/o mediana con límite máximo y mínimo.

Para obtener diferencias entre los dos grupos se utilizó chi cuadrada para las variables categóricas y t de Student para las continuas.

Para detectar los factores de riesgo de pérdida del injerto, sobrevida y rechazo agudo, se empleó un análisis univariado y se expresaron resultados en razón de momios (RM).

Se consideró una p significativa cuando fue menor de 0.05.

Las curvas de sobrevida se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meier.

**m) RECURSOS**

**1) Humanos:**

- Investigador
- Tutor y Revisor

**2) Materiales y físicos:**

- Expedientes clínicos
- Boleta de recolección de datos
- Archivo de expedientes clínicos
- Hojas de papel bond en blanco tamaño carta
- Computadora con procesador de palabras, hoja electrónica y base de datos
- Impresora
- Material de escritorio
- Textos y revistas de nefrología y trasplante renal

## V. RESULTADOS

En el periodo de estudio (febrero de 1994 a abril de 2002) se realizaron 11 trasplantes de manera anticipada; dos fueron excluidos del estudio por pérdida de seguimiento antes de cumplir 6 meses post-trasplante. Por tanto, un total de 27 pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo se incluyeron en este estudio, 9 con trasplante renal anticipado (Grupo I) y 18 con trasplante renal de manera convencional (Grupo II). 15 varones (55%) y 12 mujeres (45%) fueron incluidos. La edad promedio en el grupo I fue de  $36.8 \pm 14.08$  años y de  $35 \pm 12.86$  años en el grupo II. En ambos grupos, la causa de insuficiencia renal crónica fue desconocida, esto es debido a que la gran mayoría de pacientes acuden al instituto cuando están en una fase avanzada de la enfermedad que impide la realización de biopsia renal y por lo tanto, de determinar el diagnóstico preciso. El número de haplotipos compartidos con el donador fue pareado en ambos grupos (1 haplotipo 89%, 0 haplotipos 11%). El esquema de inmunosupresión fue similar en ambos grupos: Prednisona + Azatioprina + Inhibidor de calcineurina (CsA o Tacrolimus). En el grupo II el tiempo promedio en terapia sustitutiva fue de  $18 \pm 13.64$  meses. La depuración de creatinina (DCr) pre-trasplante en el grupo I fue de  $14.4 \pm 6.60$  ml/min y de 0 ml/min en el grupo II. Estas características clínicas y demográficas se muestran en el Cuadro 1.

**Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de receptores de trasplante renal anticipado (Grupo I) y trasplante renal convencional (Grupo II)**

Variables	Grupo I (n = 9)	Grupo II (n = 18)
Edad (años)	36 ± 14.08	35 ± 12.36
Género		
Masculino (%)	5 (55)	10 (55)
Femenino (%)	4 (45)	8 (45)
Causa de IRC		
Desconocida (%)	6 (66)	11 (61)
Otras causas (%)	3 (34)	7 (39)
Número de haplotipos: 1/0	8/1	16/2
Tiempo en diálisis (meses)	---	18 ± 13.64

**Nota: Media ± DE; p = NS**

En cuanto a los eventos de rechazo agudo se presentó la siguiente distribución: 1 (11.1%) en el grupo I vs. 4 (22%) en el grupo II ( $p = 0.49$ ). La DCr al año del trasplante fue de  $81.8 \pm 22.2$  ml/min en el grupo I y de  $72.9 \pm 27.0$  ml/min en el grupo II, ( $p = 0.49$ ).

El tiempo de seguimiento post-trasplante de los grupos I y II fue de  $23 \pm 19.3$  vs.  $22 \pm 15.81$  meses, respectivamente ( $p = ns$ ).

El número de hospitalizaciones fue similar en ambos grupos: 4 (44%) en el grupo I vs. 5 (25.87%) en el grupo II ( $p = ns$ ); siendo las infecciones la principal causa.

Por último, el uso de antihipertensivos fue de 44% en el grupo I y de 66% en el grupo II ( $p = 0.28$ ).

Los resultados arriba mencionados se muestran en el **Cuadro 2**.

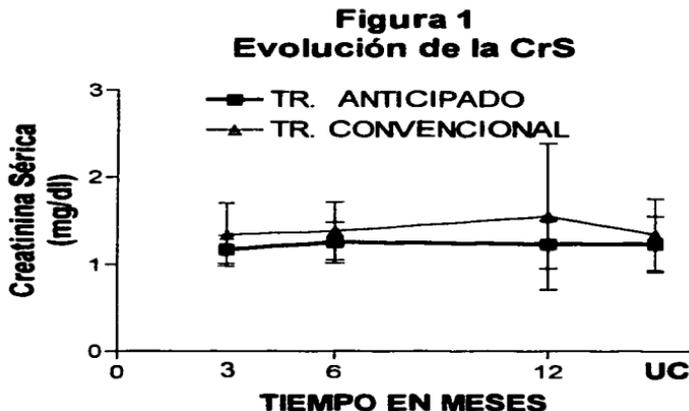
**Cuadro 2.** Evolución post-trasplante renal en receptores de trasplante renal anticipado (Grupo I) y trasplante renal convencional (Grupo II)

VARIABLES	Grupo I (n = 9)	Grupo II (n = 18)
Eventos de Rechazo Agudo (%)	1 (11)	4(22)
DCr al año (ml/min)	81,8 ± 22,2	72,9 ± 27
No. de hospitalizaciones (%)	5 (55)	7 (38)
Uso antihipertensivos (%)	4 (44)	12 (66)

Nota: Media ± DE; p = NS

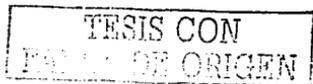
La evolución de los niveles de creatinina sérica (CrS) entre ambos grupos de estudio se muestra en la Figura 1.

**Figura 1.** Evolución de la CrS entre grupos I y II a los 3, 6 y 12 meses post-trasplante



## VI. DISCUSION.

El presente estudio refleja la función renal a lo largo del primer año post-trasplante de una población de pacientes que fueron sometidos a trasplante renal anticipado, comparados con un grupo control de pacientes sometidos a trasplante renal con diálisis previa. Estos resultados son muy similares a los informados por otros autores<sup>2-8</sup>. Sin embargo, hasta ese momento los trabajos que comparaban al trasplante renal anticipado con el convencional mostraban que ambos eran similares en cuanto a sobrevida del injerto y el paciente pero no superioridad del primero contra el segundo. Más recientemente, Mange y colaboradores<sup>21</sup> mostraron que el trasplante renal anticipado no es solo comparable sino mejor en cuanto a sobrevida del injerto y el paciente con respecto al trasplante renal convencional. En este estudio se informó una reducción de 52% en el riesgo de falla del injerto durante el primer año ( $p = 0.002$ ), comparado con el trasplante realizado después de haber estado en diálisis. Además, este estudio mostró que el incremento del tiempo en diálisis estuvo asociado con un incremento significativo en la tasa de rechazo en los seis primeros meses postrasplante ( $p = 0.001$ ). Resultados similares fueron informados en el trabajo de Meier-Kriesche y colaboradores<sup>20</sup> en cuanto al efecto del tiempo de espera sobre la sobrevida del injerto y el paciente. En dicho estudio se analizaron 73,103 pacientes adultos con primer trasplante renal pertenecientes a la Base de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS, por sus siglas en inglés), en el período comprendido de 1988 a 1997, tomando como puntos finales la muerte con riñón funcionante y la falla del injerto con muerte censada del paciente.



En este estudio todas las variables fueron corregidas para características del donador y demográficas así como para otros factores conocidos que pudieran afectar el pronóstico del injerto a largo plazo. Los resultados de este estudio mostraron que el mayor tiempo en diálisis fue un factor de riesgo significativo para sobrevida del injerto con muerte censada así como muerte del paciente con riñón funcionando después del trasplante renal ( $p < 0.001$  para cada uno). Con respecto al trasplante renal anticipado, los tiempos de espera de 6 a 12 meses, 12 a 24 meses, 24 a 36, 36 a 48, y más de 48 meses confirieron un 21, 28, 41, 53 y 72% de incremento en el riesgo de mortalidad después del trasplante, respectivamente. En cuanto al trasplante renal anticipado y los tiempos de espera de 0 a 6 meses, 6 a 12, 12 a 24 y más de 24 meses confirieron un 17, 37, 55 y 68% de incremento en el riesgo de pérdida del injerto con muerte censada después del trasplante, respectivamente. Con estos resultados los autores concluyeron que el tiempo en diálisis impacta de manera negativa en la sobrevida del injerto y el paciente, conclusión que apoya la hipótesis de que el trasplante renal debe de realizarse tan pronto como el paciente desarrolle insuficiencia renal crónica terminal con el fin de incrementar la sobrevida del injerto y del paciente a largo plazo.

Otros autores también han obtenido resultados que muestran la superioridad del trasplante renal anticipado sobre el convencional. Así Schurman y McEnery<sup>23</sup> informaron en un estudio que incluyó a 148 niños sometidos a trasplante renal anticipado de donadores vivos, comparado con el trasplante realizado después de haber estado en

alguna modalidad de diálisis, que hubo de manera significativa una mayor supervivencia del injerto durante el primer año (85% vs. 74%) así como a largo plazo (16.9 años vs. 8.0 años). Donnelly et al<sup>24</sup> evaluaron a 11,913 pacientes e informaron un incremento de aproximadamente 10% en la supervivencia del injerto en pacientes receptores de trasplante renal anticipado de donador vivo. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se hizo un análisis multivariado para ajustar las diferencias encontradas con potenciales factores confusores.

En el presente estudio, aunque la creatinina sérica y la depuración de creatinina no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a lo largo del tiempo de estudio, creemos que esto fue debido al reducido número de pacientes incluidos en el estudio, así como al tiempo de seguimiento. Además no observamos un incremento en la creatinina sérica para el grupo de trasplante renal anticipado comparado con el grupo control, en el que se evidenció un leve incremento en el nivel de la creatinina sérica a lo largo del tiempo, como se muestra en la Figura 1.

Un factor potencialmente importante que puede estar participando en los mejores resultados observados en el grupo de receptores de trasplante renal anticipado es el hecho de que estos pacientes reciben un injerto en una etapa más temprana de su enfermedad. De hecho, está demostrado que a mayor tiempo en diálisis, peor es el pronóstico post-trasplante del paciente y del injerto.<sup>3</sup> Un paciente que tiene una función renal residual de aproximadamente 12 ml/min y que no requiere tratamiento dialítico podría ciertamente

tener un mejor perfil nutricional así como un mejor estado cardiovascular, comparado con aquellos pacientes que han estado en diálisis y por lo tanto han estado expuestos a un mayor número de factores proinflamatorios y proateroscleróticos (por ejemplo, homocisteína, productos finales de la glucosilación avanzada, lipoproteínas, interleucinas, entre otros) que pueden impactar de manera negativa en el periodo post-trasplante.<sup>5</sup> Además, la malnutrición, el estado inflamatorio crónico, la función inmunológica alterada y el inadecuado aclaramiento de sustancias proinflamatorias que ocurre en pacientes en diálisis puede predisponerlos a una pobre tolerancia a los efectos de los agentes inmunosupresores, constituyéndose en otras razones más para llevar a cabo el trasplante renal de manera anticipada.

En países en donde el trasplante renal de donador vivo es la base de los programas de trasplante renal como ocurre en México, el trasplante renal realizado antes de que se lleve a cabo la terapia sustitutiva, cualquiera que sea la modalidad, es recomendable y deberá de ser fomentado; sin olvidar que el trasplante renal anticipado solo es posible cuando los pacientes son referidos de manera temprana al nefrólogo, conducta que también deberá de fomentarse entre los médicos generales que son quienes generalmente tienen el primer contacto con el paciente renal crónico.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VII. CONCLUSIONES.

1. El trasplante renal anticipado es comparable al trasplante renal convencional en cuanto a la función del injerto, eventos de rechazo agudo e infecciones post-trasplante.
2. La incidencia de hipertensión arterial sistémica fue menor en el grupo de trasplante renal anticipado.
3. A pesar de que los datos sobre apego al tratamiento inmunosupresor no se muestran, no hubo casos de mal apego en los pacientes del grupo I.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### VIII. ANEXOS

#### TRASPLANTE RENAL ANTICIPADO EN EL INCMNSZ HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No. \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_ Etiología de la IRC \_\_\_\_\_ Tipo donador \_\_\_\_\_

# haplotipos \_\_\_\_\_ Esquema de inmunosupresión \_\_\_\_\_

Terapia sustitutiva previa al TR: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tiempo en Tx sustitutiva \_\_\_\_\_

Tipo de Tx sustitutiva: DPCA \_\_\_\_\_ DPI \_\_\_\_\_ DPA \_\_\_\_\_ HD \_\_\_\_\_ DCr al momento del TR \_\_\_\_\_ ml/min Días de hospitalización por motivo del TR \_\_\_\_\_

Muerte con riñón funcionante: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Fecha de fallecimiento \_\_\_\_\_

Causa de fallecimiento \_\_\_\_\_

	1er. mes	2do. mes	3er. mes	4to. mes	5to. mes	6to. mes	1 año
Esquema de inmunosupresión							
Cr sérica							
DCr post-TR							
Presión arterial							
# hospitalizaciones post-trasplante							
Motivo de hospitalización							
Duración de la Hospitalización							
Rechazo agudo							
Grado de rechazo Según BANFF							
Bolos MP							
OKT3							
Rechazo crónico diagnosticado por BRP							

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## IX. BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Kasiske BL, et al. Payment for immunosuppression after organ transplantation. American Society of Transplantation. 2000; 283:2445.
- <sup>2</sup> Birkelund SA. Uremia as a state of immunodeficiency. Scand J Immunol. 1976, 5: 107.
- <sup>3</sup> Boulton-Jones JM, et al. Immune responses in uremia. Clin Nephrol. 1973; 1: 351.
- <sup>4</sup> Dammin GJ, et al. Prolonged survival of skin homografts in uremic patients. Ann NY Acad Sci. 1957; 64: 967.
- <sup>5</sup> Fehrman I, et al. Pretransplant dialysis and blood transfusion: correlation with cadaveric kidney graft survival. Transplant Proc 1979; 11: 152.
- <sup>6</sup> Fehrman I, et al. Cadaveric graft survival: the bearing of the number of blood transfusions and dialysis treatment. Scand J Urol Nephrol 1980; 54:49.
- <sup>7</sup> Hayry P, et al. Is uremia immunosuppressive in renal transplantation?. Transplantation 1982; 34: 268.
- <sup>8</sup> Wilson WEC, et al. Suppression of immunologic responsiveness in uremia. Ann Intern Med 1965; 62: 1.
- <sup>9</sup> John AG, et al. Preemptive live-related renal transplantation. Transplantation 1998; 66: 204.
- <sup>10</sup> Kasiske BL, et al. Preemptive kidney transplantation: The Advantage and the Disadvantaged. JASN 2002; 13: 1358.
- <sup>11</sup> Katz SM, et al. Preemptive transplantation: an analysis of benefits and hazards in 85 cases. Transplantation 1991; 51: 351.
- <sup>12</sup> Migliori RJ, et al. Renal transplantation done safely without prior chronic dialysis therapy. Transplantation 1987; 43: 51.
- <sup>13</sup> Papalois VE, et al. Pre-emptive transplants for patients with renal failure. 2000; 70: 625.
- <sup>14</sup> Roake JA, et al. Preemptive cadaveric renal transplantation- clinical outcome. Transplantation 1996; 62: 1411.
- <sup>15</sup> Stratta RJ, et al. A comparative analysis of results and morbidity in type I diabetes undergoing preemptive versus postdialysis combined pancreas-kidney transplantation. Transplantation 1993; 55: 1097.
- <sup>16</sup> Stratta RJ, et al. Preemptive combined pancreas-kidney transplantation: is earlier better?. Transplantation Proceedings 1994; 26: 422.
- <sup>17</sup> Vats AN, et al. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American Children: A NAPRCTS Study. Transplantation 2000; 69: 1414.
- <sup>18</sup> Evans R, et al. Cost-effectiveness analysis of transplantation. Surg Clin North Am. 1986; 66: 603.
- <sup>19</sup> Kasiske BL, et al. Handbook of Kidney Transplantation. Third Edition. 2000; 6: 142.
- <sup>20</sup> Mange KC, Joffe M, Feldman HI. Preemptive living donor kidney transplantation in the United States. JASN 1998; 9: Suppl:686A, abstract.

<sup>21</sup> Mange KC, Joffe M, Feldman HI. Effect of the use of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001; 10: 344.

<sup>22</sup> Meier-Kriesche HU, Port Friedrich K, Arndorfer JA, Leitchman AB, Cibrik DM, Kaplan B. The Association of waiting time with poor renal transplant outcome is unrelated to dialysis modality. *ATC* 2001, abstract: 116.

<sup>23</sup> Schurman SJ, McEnery PT. Factors influencin short-term and long-term pediatric renal transplant survival. *J Pediatr* 1997; 130: 455-62.

<sup>24</sup> Donnelly P, Oman P, Henderson R, Opelz G. Living donor kidney transplantation in predialysis patients: experiencic of marginal donors in Europe and the United States. *Transplant Proc* 1996, 28: 3566-70.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN