



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de estudios de posgrado

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"
Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN DONADORES Y RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL QUE COMPARTEN 2 HAPLOTIPOS: Análisis de una cohorte.

T E S I S

que para obtener el diploma de especialidad en:

NEFROLOGÍA

P r e s e n t a:

Dr. Sergio Oscar Hernández Ordóñez



Tutor:
Dr. Luis Eduardo Morales-Buenrostro

Co-tutor:
Dr. Ricardo Correa-Rotter

Tlálpan, D. F.

2008



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.

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Jefe del Departamento de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "SALVADOR ZUBIRÁN"

Dr. Luis Eduardo Morales – Buenrostro
Tutor
Médico Adjunto
Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Dr. Ricardo Correa – Rotter
Co-Tutor
Titular del Curso de Nefrología Médica
Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Dr. Sergio Oscar Hernández Ordóñez
Médico residente de tercer año del
curso de subespecialidad en Nefrología

Dedicatorias

A Dios, mi Señor, cuya voluntad me ha permitido andar este camino y concluirlo.

A mi Madre, cuyo amor y esfuerzo hicieron de mí lo que soy ahora.

A mi Esposa, por su amor, apoyo, comprensión y . . .

. . . la segunda oportunidad

A mis dos Joyas. Carolinuchis y Cúcabe, por esa sonrisa que dibujan en mi rostro tan sólo al evocar su recuerdo en esas noches de desvelo.

A Locuas y Maiko, los dos hermanos que siempre amare.

Bubulubu . . .

Agradecimientos

Deseo expresar mi gratitud a:

Dr. Ricardo Correa - Rotter por todo el apoyo que he recibido de su generosa mano, principalmente este último año de mi formación.

Dr. Luis Eduardo Morales - Buenrostro, por su valiosa ayuda para la realización de éste proyecto.

Dra. Olynka Vega Vega, la más valiosa ayuda que hubiese podido encontrar jamás.

Amigos y compañeros de Nefrología.

Índice

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Enfermedad renal crónica	2
1.1.1. Definición y estratificación	2
1.1.2. Epidemiología	3
1.1.2.1. La Epidemia de ERC	4
1.1.3. Costos	10
1.1.4. Opciones de tratamiento	13
1.1.4.1. Terapia dialítica	14
1.1.4.2. Posición de la diálisis en comparación con el trasplante	21
1.1.4.3. Trasplante renal	25
II. JUSTIFICACIÓN	34
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
IV. OBJETIVOS	37
1.2. Objetivo general	37
1.3. Objetivos específicos	37
V. HIPÓTESIS	38
VI. PACIENTES Y MÉTODOS	39
VII. RESULTADOS	44
1.4. Características de donadores y receptores	44
1.5. Función renal en receptores y donadores	47
1.6. Hiperfiltración compensadora	50
1.7. Impacto del esquema inmunosupresor	52
1.8. Efecto del género en la donación – recepción de injerto renal	55
VIII. DISCUSIÓN	62
IX. CONCLUSIONES	67
X. BIBLIOGRAFÍA	68
XI. ANEXOS	73

I. Introducción

Durante las últimas tres décadas y hasta el momento, la población con enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal crónica terminal (ERCT) ha mantenido un constante crecimiento alcanzando ya proporciones alarmantes.¹ Desde hace casi diez años se considera un problema de salud pública no sólo por los gastos elevados que su atención genera, sino también por el impacto que tiene en la calidad y expectativa de vida de la población afectada.^{2, 3, 4}

La ERCT es el desenlace final de la ERC y el objetivo a evitar de las estrategias actuales de prevención. Si bien esto se ha logrado de manera parcial desde 1999, como lo muestra el ritmo estable de crecimiento de la incidencia de ERCT; la prevalencia de la misma continúa incrementando significativamente y con ello, no sólo los gastos en salud pública generados por la terapia dialítica, sino también la mortalidad por diversas complicaciones asociadas a la diálisis crónica. Es por eso que la introducción del trasplante renal como opción terapéutica para éste grupo de pacientes brinda mejores beneficios no sólo en cuanto a costos se refiere sino también en la expectativa y calidad de vida.^{25, 32}

1.1. Enfermedad renal crónica

1.1.1. Definición y estratificación

El término enfermedad renal crónica (ERC) abarca toda condición que afecta de manera sostenida la función renal y que puede condicionar deterioro progresivo de la misma. De acuerdo a las Guías para el manejo de la Enfermedad Renal Crónica de la Fundación Nacional del Riñón (NKF – K/DOQI) en Estados Unidos de América, este deterioro se refleja en la disminución persistente de la función renal evidenciada por una Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (con o sin daño estructural) que va más allá de 3 meses de duración.⁴ La ERC terminal (ERCT), constituye el grado más avanzado o desenlace final de la ERC y se define como la condición clínica que requiere de terapia de reemplazo renal (TRR) ya sea diálisis o trasplante, para la supervivencia. Esta etapa se alcanza cuando el valor de la TFG está por debajo de $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ y/o existe sintomatología urémica. La clasificación de la ERC se muestra en la TABLA 1.

* La tasa de filtración glomerular a la que se refiere éste enunciado no se cuantifica directamente, sino mediante fórmulas "sustitutas" que se basan en la creatinina sérica del paciente así como datos demográficos. Dichas fórmulas, principalmente la obtenida del estudio de modificación de la dieta en enfermedad renal (MDRD, por su siglas en inglés)⁵, se han validado ya en diferentes poblaciones y se recomienda su empleo de acuerdo a los lineamientos internacionales para la evaluación de la enfermedad renal crónica.⁴

1.1.2. Epidemiología

En 1998 de acuerdo a los datos obtenidos de la Tercera Encuesta Nacional de Investigación en Salud y Nutrición (NHANES III) en Estados Unidos (EU) de América, Jones *et al* estimó una población

Tabla 1. Estadio y prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica

Estadio	Definición ¹	TFG*	Prevalencia**	
		≥ 90	1988 – 1994	1999 – 2004
1	TFG normal o ↑	≥ 90	3.3	3.15
2	TFG ↓ (leve)	60 – 89	3.0	4.20
3	TFG ↓ (moderada)	30 – 59	4.3	7.94
4	TFG ↓ (grave)	15 – 29	0.2	0.55
5	Insuficiencia renal	< 15 (o diálisis)	0.1	

Incluye población ≥ 20 años.

* TFG= tasa de filtrado glomerular cuantificada en mL/min/1.73m²

** Datos obtenidos de las referencias 4 y 7

aproximada de 10.9 millones de habitantes con valores de creatinina sérica (CrS) mayor a 1.5 mg/dL, elevándose hasta 3.0 millones cuando la CrS se encontraba en 1.7 mg/dL.⁶ Cuatro años después con la publicación en 2002 de las Guías para el manejo de la Enfermedad Renal Crónica de la Fundación Nacional del Riñón (NKF – K/DOQI) se aplicó la nueva definición y estratificación a ésta encuesta nacional para estimar la prevalencia de ERC. De esta forma se calculó que en EU la

ERC en etapas tempranas (estadios 1 y 2) sumaba aproximadamente el 6.3% de la población adulta mayor de 25 años, en tanto que aquellos con ERC avanzada (estadios 3 y 4) abarcaban poco más del 4%, correspondiendo sólo el 0.1% a ERCT (con o sin TRR) (Tabla 1).⁴ En 2005 el Sistema de Datos Renales de EU (USRDS) publicó nuevas estadísticas sobre la prevalencia (Tabla 1). En ese año 106,000 nuevos pacientes iniciaron TRR (2% más que en 2004) con una incidencia ajustada de 347.1 por millón de habitantes y prevalencia de 341 por millón de habitantes para TRR.^{7, 8}

Datos semejantes se han reportado alrededor del mundo. El Registro Renal del Reino Unido reportaba en 2004 una incidencia de ERCT cercana a los 100 por millón de habitantes,⁹ al igual que en la Unión Europea (135 por millón), Australia (94 por millón).³ e incluso América Latina (167.8 por millón).¹⁰ El comportamiento de estas cifras refleja una problemática mundial seria: el creciente número de pacientes con ERC y ERCT.

1.1.2.1. La Epidemia de ERC

Desde hace casi 30 años, la población prevalente con ERCT / terapia dialítica comenzó un ascenso alarmante triplicándose en el periodo comprendido de 1988 – 2005. En tanto, la población incidente registró en ese mismo periodo un crecimiento del 159%. La población en estadios 3 – 5 creció 40% en comparación con el periodo 1988 – 1994 afectando al 15% de la población estadounidense (Figura 1).^{7, 11}

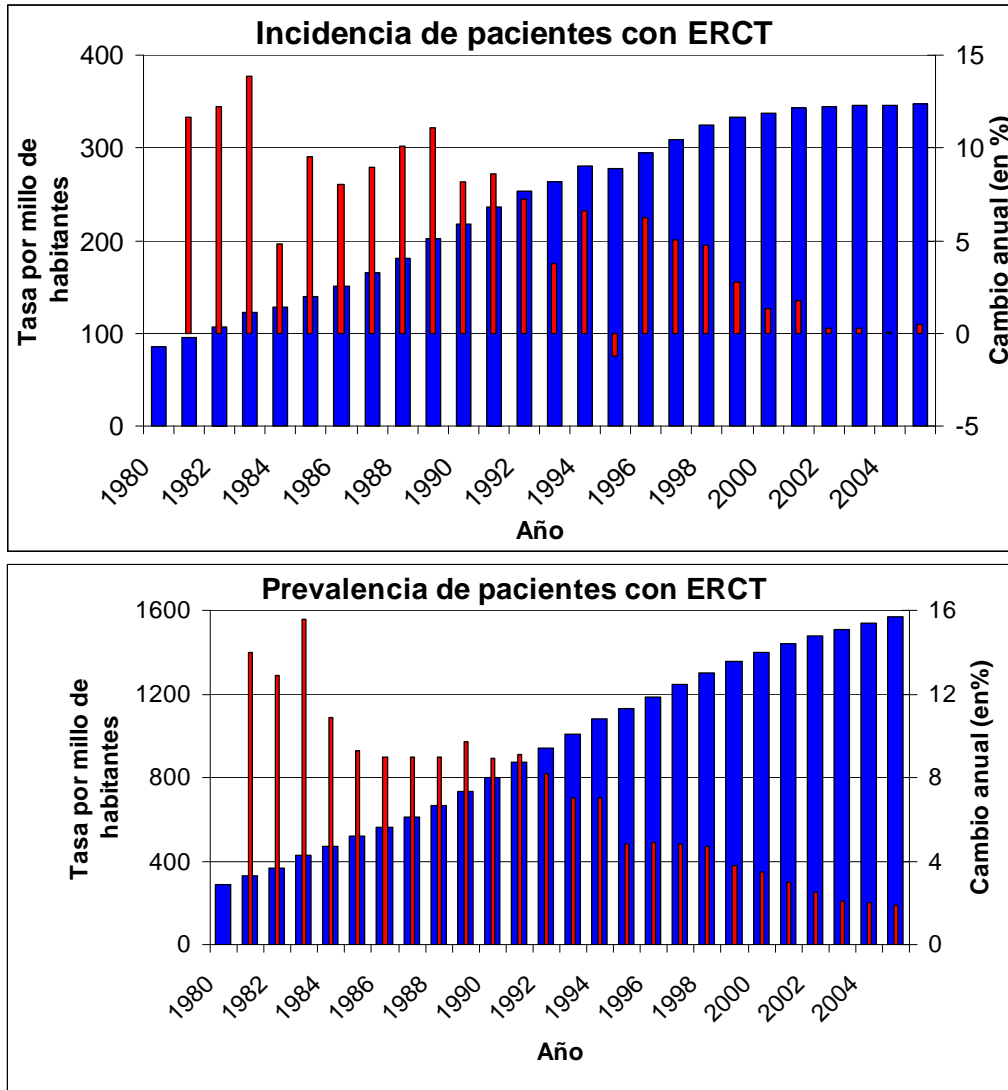


Figura 1. Comportamiento de la incidencia y prevalencia de ERCT en Estados Unidos de América.

Ejemplos de éste crecimiento se han descrito en los cinco continentes. En el Reino Unido, la cifra de pacientes con ERCT se duplicó en el lapso de una década y se estima que continúe aumentando de 5 – 8% anual.⁹ La misma tendencia se observa en Asia y Oceanía. (Figura 2)

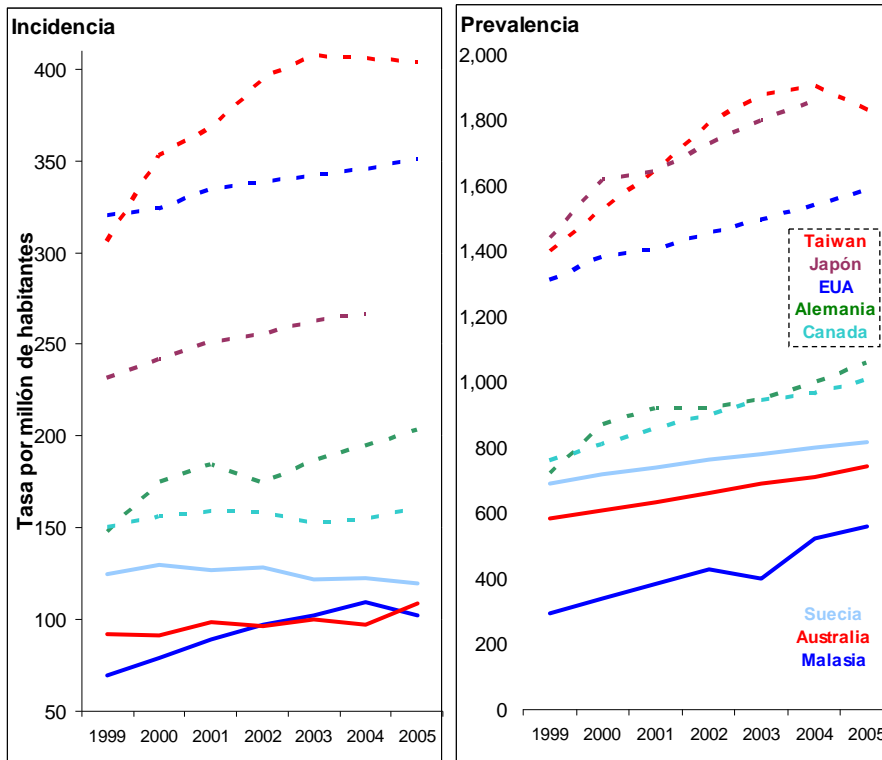


Figura 2. Comportamiento de la incidencia y prevalencia de la ERCT en diferentes países del mundo.

La situación en América Latina no es diferente ya que durante los últimos cinco años su población prevalente presenta un crecimiento del 6.5% anual, con una población estimada cercana a los 47,000,000. (Tabla 2 y Figura 3)¹⁰

Tabla 2. Número de personas con ERC en LA¹⁰

Estrato (K-DOQI)	Población
Total	46,989,171
Estadio 1	19,081,977
Estadio 2	14,588,763
Estadio 3	12,214,676
Estadios 4 / 5	996,832

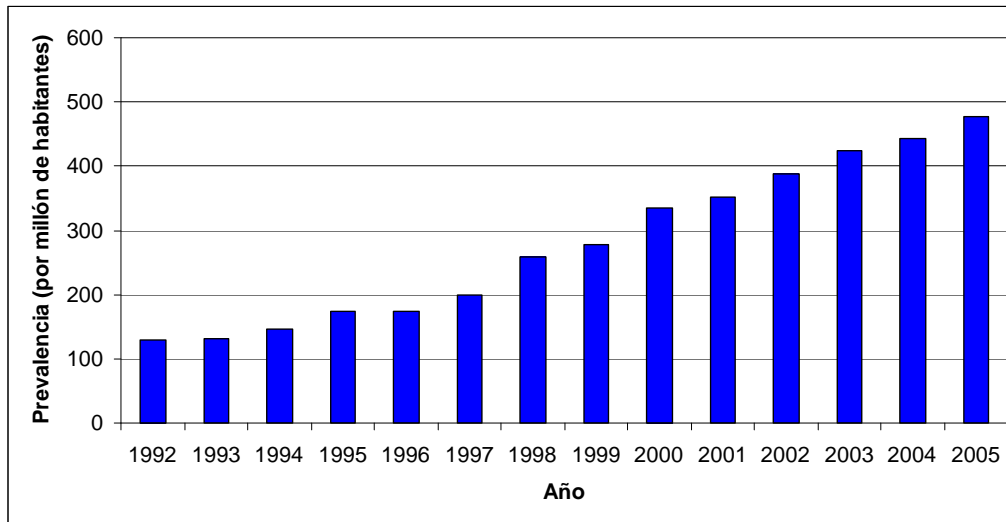


Figura 3. Comportamiento de la prevalencia de ERCT en América Latina¹⁰.

Se habla de un cambio importante en la patogenia actual de la ERC.¹² Por un lado la incidencia de algunas glomerulonefritis ha ido en disminución,⁷ como la de causa infecciosa (pos estreptocócica) que casi ha desaparecido no sólo en la Unión Europea sino también en China o incluso Chile y México.¹³

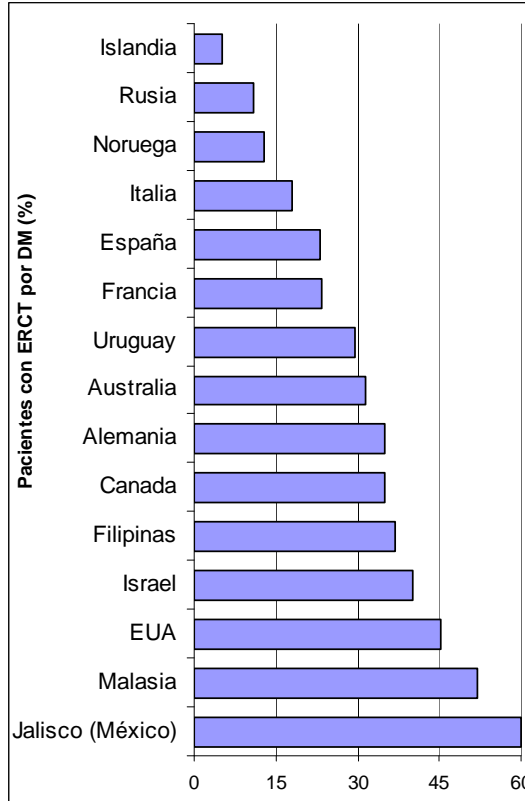


Figura 4. Porcentaje de pacientes con ERCT que padecen DM de acuerdo al país de residencia.

Por otro lado, el crecimiento desmedido de la ERC ha coincidido con una mayor esperanza de vida y la

consecuente aparición de enfermedades crónico degenerativas. Tal es el caso de la creciente pandemia de Diabetes Mellitus (DM), e Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), los dos promotores principales de este fenómeno. (Figura 4)^{3, 10, 14, 15, 17}

Así pues, la naturaleza progresiva de la ERC en asociación con DM, HAS y mayor esperanza de vida explican claramente la tendencia

mundial acelerada hacia el incremento de la población con ERCT, particularmente en mayores de 45 años y más aún después de los 65 años.⁷ Acorde a esto, diversos modelos matemáticos proyectan a nivel mundial tan solo dentro de dos años un aproximado de 2 millones de personas con algún tipo de terapia de reemplazo renal (ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal) (Figura 5).² Igualmente, se estima sólo para EU de América que para 2015 esta cifra será de 0.7 millones y en 2030 rebasará los 2 millones siendo casi el 60% atribuido a DM.^{18, 24}

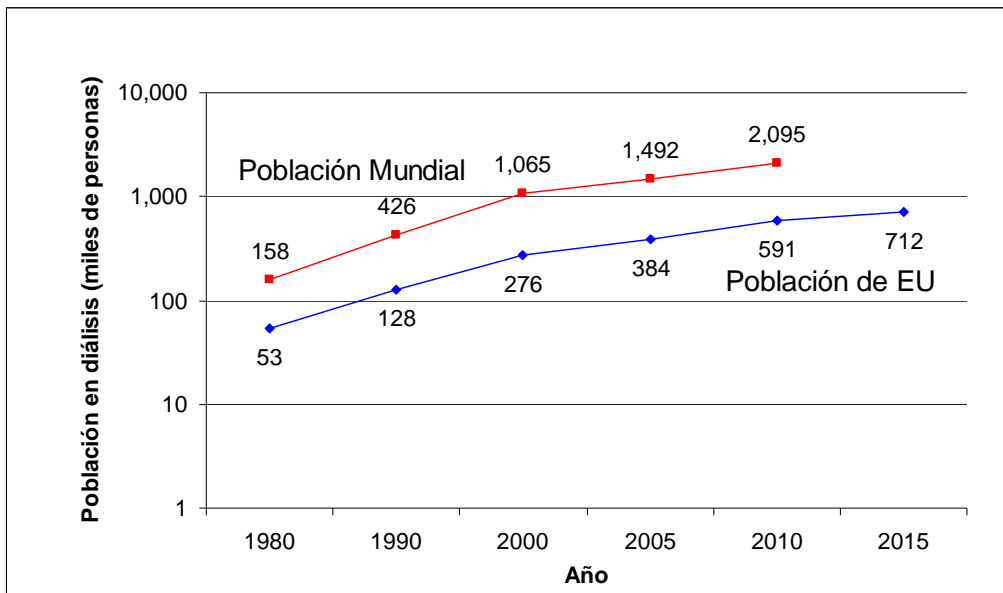


Figura 5. Gráfica comparativa de la proyección del crecimiento de la población en diálisis a nivel mundial y en EU de América.

Al observar con detenimiento, las figuras 1 y 2 muestran cómo la curva de incidencia forma una “meseta” que inicia aproximadamente en 1999,

manteniendo para EU de América valores que oscilan entre 333.1 por millón de habitantes en ese año y 347.1 en 2005. (Figura 1) Algo semejante ocurre en países como Australia, Canadá o Suecia, que mantienen en el mismo periodo (1999 – 2004) valores estables. (Figura 2).⁷ Esta desaceleración posiblemente refleje el impacto de los programas de detección temprana y prevención primaria y secundaria mediante el tratamiento intensivo de la DM e HAS así como el creciente uso de fármacos bloqueadores del sistema renina – angiotensina – aldosterona.^{3, 7, 16}

1.1.3. Costos

Hasta antes de 1970, las opciones terapéuticas para la ERCT eran limitadas. Con los avances tecnológicos y el nacimiento de la diálisis, su tratamiento “efectivo” se tornó accesible a la población general a principios de la década de los 70’s, específicamente tras la inclusión de la TRR (diálisis) dentro los gastos de salud pública en EU, en 1972.^{2, 7, 19} Por tal motivo, la expectativa de vida de ésta población mejoró notablemente. Con ello el número de pacientes bajo este tratamiento comenzó a incrementarse (Figura 6) y, de forma semejante a lo largo de tres décadas, los costos de atención médica. (Figura 6 y 7)^{2, 19}

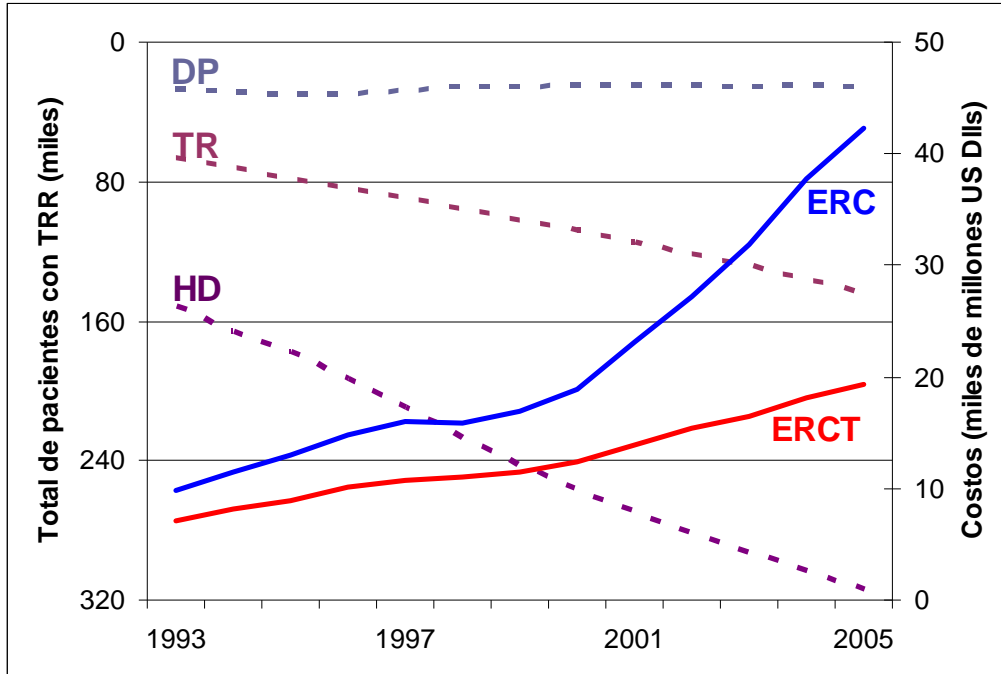


Figura 6. Comportamiento de: 1) Prevalencia de pacientes por modalidad de terapia de reemplazo renal, ERCT incluye a la población en diálisis (izquierda, interpretándose de arriba hacia abajo el incremento de la misma) y 2) Costos generados por atención de pacientes con ERC y ERCT (izquierda). EU de América.

Datos más recientes (2005) de Taiwán muestran que el costo total de la atención de pacientes con ERC y ERCT ascendió a 22 mil millones de dólares americanos.⁷ Por este mismo concepto en EU de América se gastó aproximadamente \$62 mil millones, el equivalente al 6.4% del presupuesto asignado para gastos en salud. (Figura 6)^{8, 7} Igualmente, en la Unión Europea el 2% de los recursos de salud se destinan para éste problema.³

En efecto, tal y como sucede con la incidencia y prevalencia, la cantidad de recursos financieros que se asignan para la atención de pacientes con ERCT es cada vez mayor. En términos generales, los gastos en salud se han incrementado un 57% en el periodo comprendido entre 1999 – 2004.^{2, 7} Con esta tendencia, tan sólo en EU se proyecta para la próxima década un gasto mayor a \$1.0 Trillón de dólares, cifra inalcanzable para muchos sistemas de salud en el mundo.^{2, 18}

No queda duda de la magnitud del problema de salud pública que representa la epidemia de ERC/ERCT.

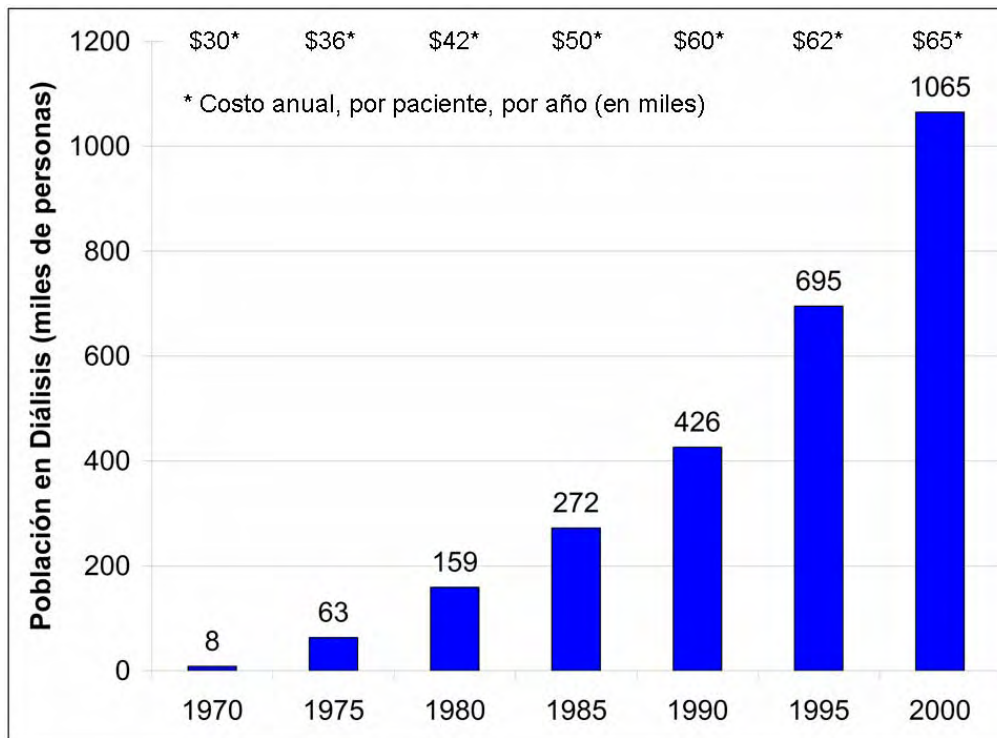


Figura 7. Crecimiento de la población en diálisis en EU de América y el costo por año por paciente (extremo superior) para cada año graficado.

1.1.4. Opciones de tratamiento

Las dos modalidades de TRR son: la diálisis y el trasplante renal. La primera se subdivide a su vez en dos: hemodiálisis y diálisis peritoneal. La hemodiálisis, consiste en un circuito extracorpóreo unido a una membrana dializadora que filtra y limpia la sangre. La diálisis peritoneal emplea la membrana peritoneal del paciente para transferir solutos y toxinas de la sangre a la cavidad peritoneal y de ésta al líquido de diálisis. La tendencia actual que sigue cada una de las modalidades de sustitución renal y el número total de pacientes para el final de 2005 se muestra en la Figura 9.⁷

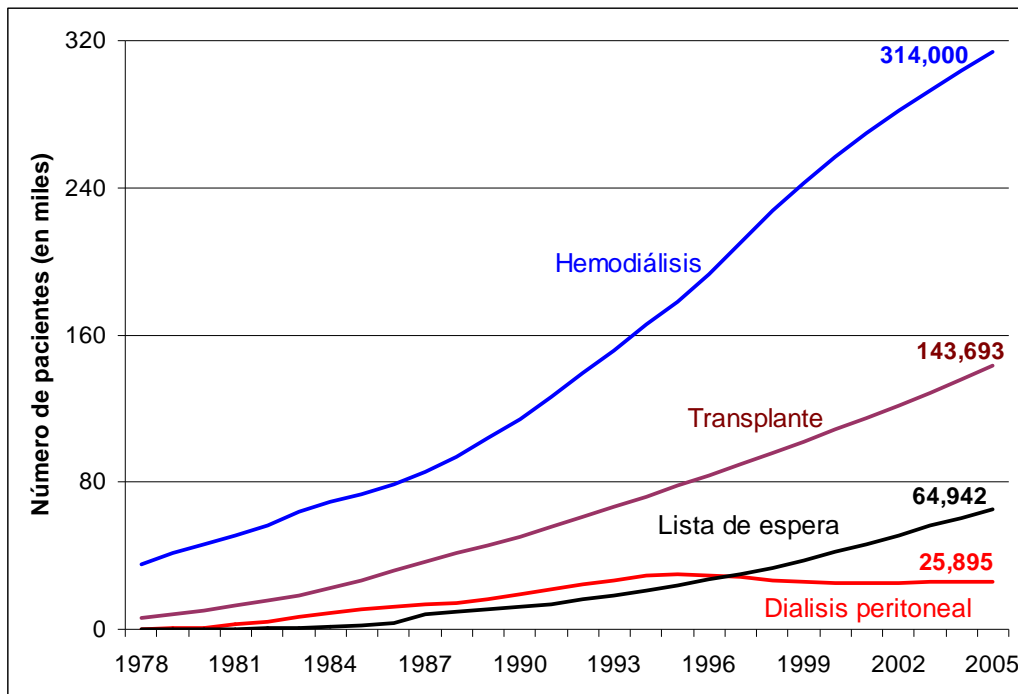


Figura 9. Tendencia de la modalidad de TRR inicial a lo largo de 30 años en EU de América. Se muestra el número de pacientes por modalidad de TRR al final de 2005.

1.1.4.1. Terapia dialítica

Desde hace más de 30 años, la hemodiálisis ha sido la TRR en más del 90% de los casos (Figura 9). Por el contrario, en países como Hong Kong y México la diálisis peritoneal es la modalidad inicial en más del 80%. (Figura 10)⁷

Los costos de atención entre las distintas modalidades de TRR se muestran en la figura 11.

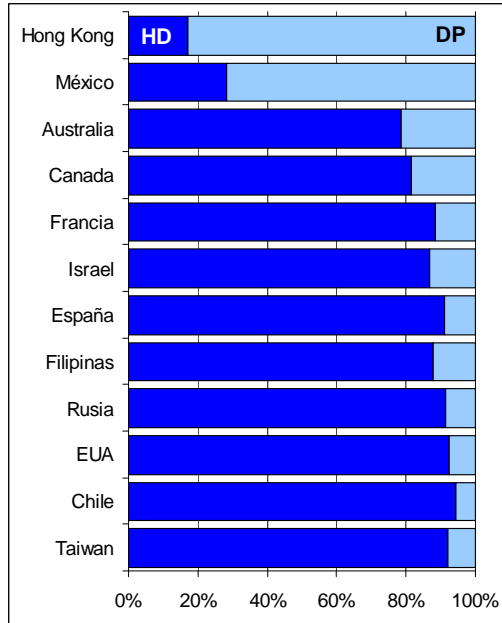


Figura 10. Proporción HD:DP como TRR de primera elección en distintos países.

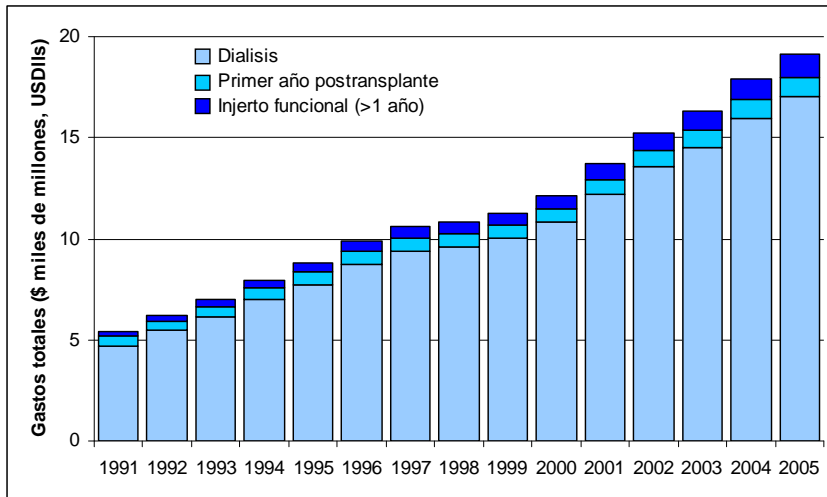


Figura 11. Comparación de costos entre diálisis y transplante renal.

1.1.4.1.1. Eficiencia de la diálisis.

Al ser un procedimiento encaminado a la remoción de las sustancias de desecho disueltas (“riñón artificial”), la eficacia de la diálisis se mide principalmente por su capacidad para depurarlas, especialmente aquellas de bajo peso molecular como la urea en sangre.³⁵

En la actualidad, la tasa de depuración de urea de los hemodializadores más eficaces va de 180 a 250 mL/min.³⁵ Si tomamos el valor máximo de depuración (250 mL/min) para una sesión convencional (240 min, tres veces por semana) tenemos que:

$$1) (250 \text{ mL/min}) \times (240 \text{ min}) \times 3 \text{ sesiones} = 180,000 \text{ mL/semana}$$

Si la semana tiene 168 h. es necesario convertir esta cifra en mL/min:

$$2) 180,000 \text{ mL} / 7(\text{días}) / 1440(\text{min}) = 18 \text{ mL/min}$$

Así pues, ésta “eficiencia” de la hemodiálisis convencional intermitente se equipara al 10 – 12% de la remoción de solutos pequeños que dos riñones funcionales realizan cotidianamente. La diálisis peritoneal, alcanza aclaramientos semejantes (del orden de 20 mL/min/semana).

Otro ejemplo que pone sobre la “eficiencia” de la hemodiálisis es la remoción de solutos de peso molecular elevado, como la Vitamina B12 cuyo aclaramiento rara vez sobrepasa los 40 – 60 mL/min durante una terapia convencional.³⁵

1.1.4.1.2. Adecuación de hemodiálisis

En 1985, Gotch y Sargent demostraron una correlación entre la dosis de diálisis proporcionada (medida como Kt/V^\dagger) y la morbi – mortalidad.²⁰ Con este “análisis mecanístico del Estudio Cooperativo Nacional de Diálisis” se observó mayor mortalidad cuando el valor de Kt/V se encontraba por debajo de 1.0 y viceversa, mientras mayor a 1.0, menor mortalidad.²⁰

Una variedad de estudios posteriores confirmaron esta relación: mayor dosis = mayor sobrevida,^{36, 37} sin embargo con el advenimiento de más estudios, quedó en claro que obtener valores de Kt/V superiores (1.3 – 1.8) no mostraba mayor beneficio en la sobrevida al compararse con la dosis recomendada de 1.2.^{21, 22, 23, 37}

Tras el desarrollo de nuevas tecnologías, la tasa de mortalidad ha disminuido progresivamente, principalmente en los últimos 5 años. (Figura 12). Esta tasa de mortalidad permanece aún elevada al compararse con la población general.^{7, 23, 24, 25}

† El Kt/V es una medida carente de dimensión que representa la relación entre el volumen plasmático depurado (Kt) dividido por el volumen de distribución de urea (V). La letra “ K ” representa la capacidad de aclaramiento de urea sanguínea de un dializador (en L/h), “ t ” es la duración de una sesión de diálisis (en horas) y “ V ” el volumen de distribución de urea (en litros). Así pues, la expresión $Kt/V=1$ significa que el volumen total de sangre aclarado durante una sesión de diálisis (Kt) es igual al volumen de distribución de la urea (V)

1.1.4.1.3. Complicaciones crónicas de la terapia dialítica

La ERCT es un estado patológico con efectos deletéreos a largo plazo que promueve el desarrollo de enfermedad ósea metabólica, cardiovascular, desnutrición y anemia (entre otras).^{4, 42} A medida en que la TFG declina y la expectativa de vida aumenta, diversas condiciones debilitantes se ponen de manifiesto ya sea como consecuencia de la ERCT o del tratamiento en sí. (Figura 12 y 13)

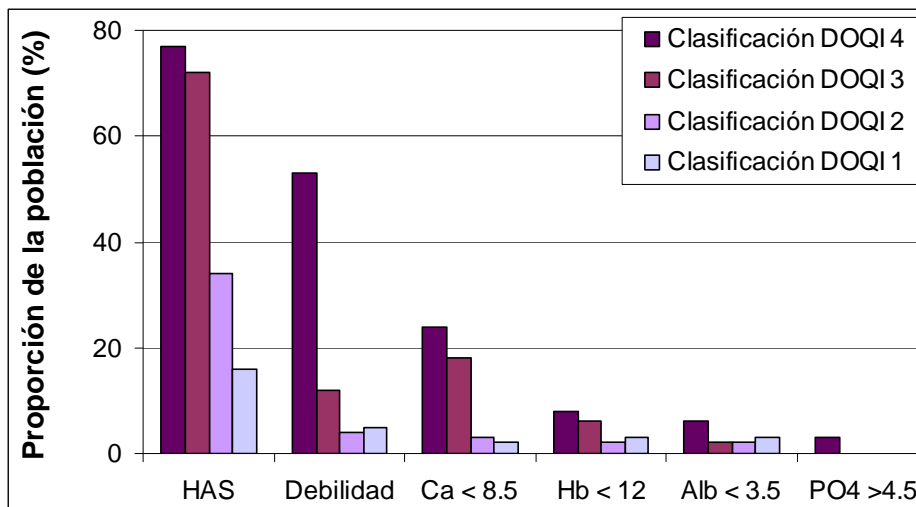


Figura 12. Prevalencia estimada de diferentes complicaciones en la población con ERC según estratos de la clasificación NKF – K/DOQI.

Actualmente, la principal causa de mortalidad en pacientes con terapia dialítica es la patología cardiovascular. Tan sólo al momento de su inicio del 40 – 75% de la población tiene ya manifestaciones de enfermedad

cardiovascular. ²⁵ De hecho, esta población se considera ya dentro de los grupos de mayor riesgo (a la par de HAS y DM)(Figura 14)²⁶

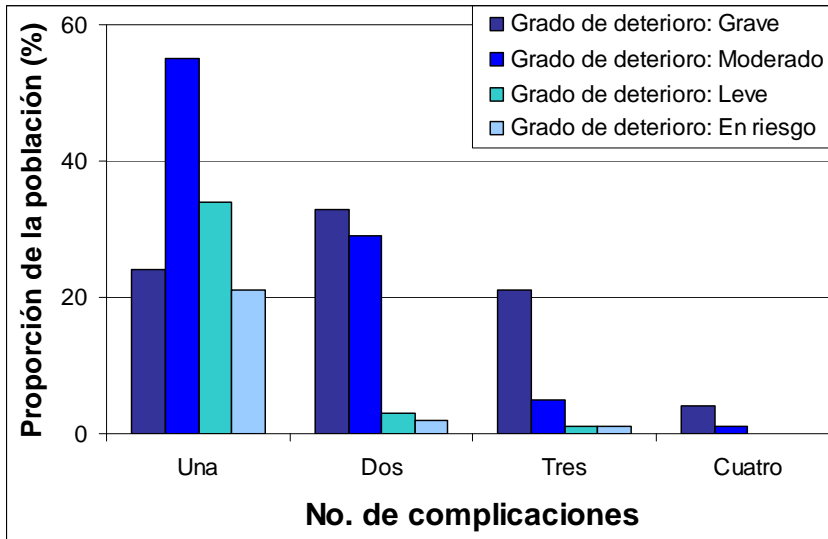


Figura 13. Distribución estimada del número de complicaciones que se presentan en la ERC según el grado de deterioro de la TFG.

Esta mortalidad cardiovascular resulta de la interacción de múltiples factores derivados tanto de la ERCT como de la terapia dialítica (Tabla 3) y médica.^{25, 26, 27}

Tabla 3. Factores que contribuyen a la patología cardiovascular atribuibles a la hemodiálisis²⁵

Estrés hemodinámico (inter e intra dialítico)
Variación de la presión de llenado ventricular
Variación de la presión arterial sistémica
Biocompatibilidad de membranas
Pureza del líquido de diálisis
Fluctuaciones repentinas en electrolitos séricos

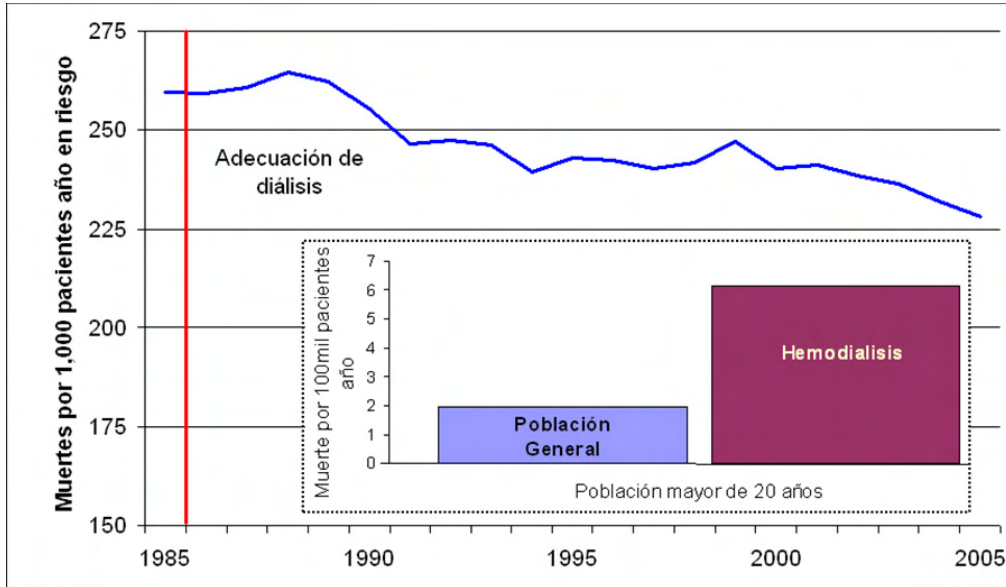


Figura 14. Tasa de mortalidad ajustada de pacientes en diálisis. La línea roja indica el inicio de la adecuación de diálisis. **Recuadro:** comparación de tasa de mortalidad entre la población general y la población en hemodiálisis.⁷

Estos factores inducen un estado de aterosclerosis acelerada, culminando en la calcificación vascular (Figura 15) y la consiguiente predisposición para desarrollar condiciones más graves. (Tabla 4)

Tabla 4. Patologías condicionadas por la presencia de calcificación vascular

Cardiopatía isquémica
Insuficiencia cardíaca congestiva
Arritmias cardíacas
Enfermedad vascular periférica

Las intervenciones terapéuticas necesarias para controlar la serie de trastornos derivados de la ERCT no están libres de complicaciones, tal es el caso de la hipercalcemia o intoxicación por aluminio derivadas de

los suplementos orales para quelar fósforo o la hiperfosfatemia secundaria al empleo de análogos de vitamina “D”.^{25, 27}

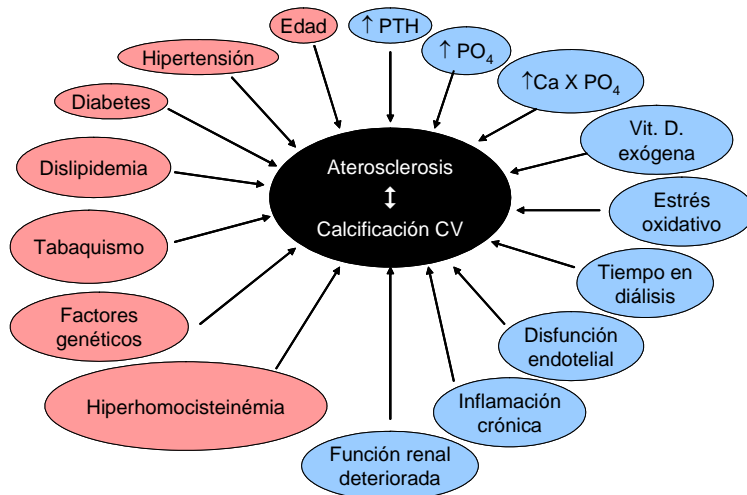


Figura 15. Patología de la enfermedad cardiovascular en la ERC. Los factores de riesgo “tradicionales” se muestran en rojo en tanto que los relacionados a ERC están en color azul.

Una problemática semejante sucede con el tratamiento de la anemia del enfermo renal crónico. Aunque en estudios observacionales los niveles elevados de hematocrito/hemoglobina se han asociado con disminución de la mortalidad,²⁸ la evidencia derivada de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes en hemodiálisis no lo confirma^{29, 30,40} Paradójicamente los valores de hematocrito $\geq 42\%$ se asocian con 1.3 veces más eventos cardiovasculares.²⁹ Pareciera ser, que los pacientes con ERCT se benefician de un estado de anemia persistente más que una hemoglobina normal.

1.1.4.2. Posición de la diálisis en comparación con el trasplante

De lo hasta aquí expuesto se desprende que los costos en salud en lo general y de la diálisis en lo particular continuarán con un ritmo de crecimiento desmedido en el futuro cercano, acorde con proyecciones hechas por diversos autores.^{2, 10, 18, 25}

La vulnerabilidad real de la terapia dialítica no es su costo tan elevado, sino el beneficio limítrofe que brinda al paciente la cantidad de intervenciones terapéuticas ya sea como tratamiento médico o como terapia dialítica.^{2, 18, 25}

Tan sólo en 2001, todo paciente que iniciaba diálisis tenía una expectativa de vida de 31 meses, semejante a la de un paciente oncológico. (Figura 13) Para un paciente con ERCT de 45 años de edad, la expectativa de vida es apenas el 25% de la población general y su calidad de vida tiende a ser pobre.³⁸

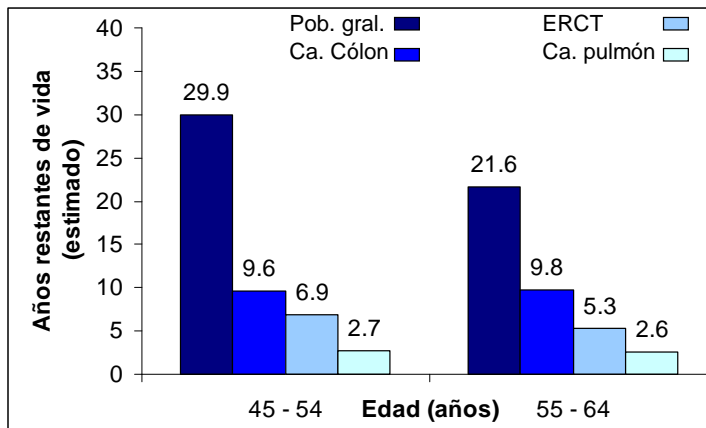


Figura 13. Expectativa de vida (en años) entre diferentes grupos de población.³⁸

Si bien, en los últimos años se ha observado una disminución en la mortalidad cardiovascular gracias a la adecuación de la diálisis ésta sigue elevada no sólo al compararla con la población general sino también con la población transplantada (Figura 14). En efecto, como se ha mencionado anteriormente, por muy eficiente que sea el proceso de de diálisis se logra suplir con mucho el 20% de la función renal normal y posiblemente parte de las “toxinas uremicas” corresponde a solutos de mediano a elevado peso molecular que no se depuran adecuadamente con una terapia dialítica convencional. Igualmente, la TRR basada en diálisis no logra eliminar al 100% los requerimientos de fármacos como la eritropoyetina, análogos de vitamina “D” ni hierro inyectable lo cual tiende a incrementar aún más los costos y deteriorar la calidad de vida.⁷

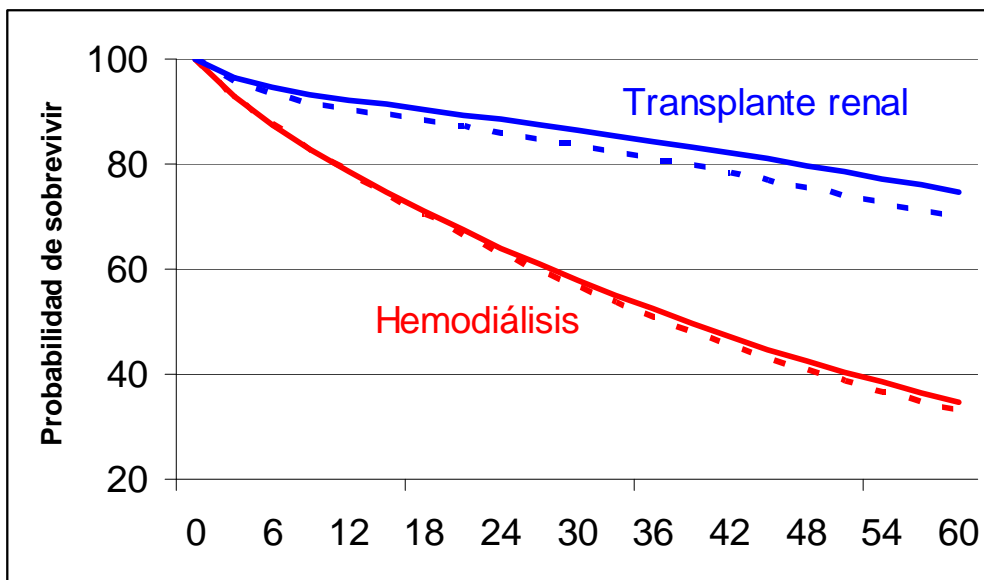


Figura 14. Comparación de la sobrevida a 5 años entre pacientes incidentes en hemodiálisis y trasplante renal.

El control agresivo de los factores de riesgo cardiovascular no solamente implica una dosis de diálisis “máxima” sino también el control de alteraciones del metabolismo calcio – fósforo o la anemia por deficiencia de eritropoyetina.^{16, 25}

Igualmente se requiere mejorar aquellos eventos adversos derivados de la terapia *per se* que condicionan mayor morbilidad cardiovascular, como lo pueden ser las fluctuaciones en las presiones de llenado ventricular y del volumen circulante efectivo tanto en el periodo interdialítico como durante la diálisis.²⁵

Así pues, aumentar la sobrevida y calidad de la misma implica mejorar la calidad de la diálisis y por lo tanto incrementar los costos: nueva y mejor tecnología, terapias prolongadas, continuas o nocturnas en casa, instalaciones más cómodas, personal profesional, capacitado y dedicado en mayor tiempo a la atención del paciente, minimización de reciclaje de hemofiltros, etc.

En otras palabras, a pesar de los avances notables en el manejo farmacológico de las complicaciones de la ERCT así como de la terapia de dialítica, la población con insuficiencia renal permanece con mala calidad de vida. Los síntomas constitucionales pueden persistir a pesar aún de tratamiento óptimo con EPO, paradójicamente el nivel normal de

hemoglobina en la población general es “nocivo” en la población insuficiente renal.⁴⁰

Otras complicaciones crónicas como la enfermedad cardiovascular progresiva, neuropatías, la enfermedad ósea metabólica e incluso disfunción sexual tienden a permanecer aún en pacientes con buen apego a las recomendaciones dietéticas y tratamiento farmacológico e incluso con una dosis de diálisis “adecuada”.^{19, 25, 39} La rehabilitación y reintegración a las actividades laborales tiende a ser baja en tanto que la dependencia familiar no sólo física y emocional sino también económica aumenta en dirección contraria.

Así pues, la intervención terapéutica más eficaz para prevenir la morbi – mortalidad asociada a la ERCT y la terapia dialítica es ¡la restitución de la función renal perdida!^{16, 25, 32, 39}

1.1.4.3. Transplante renal

El transplante renal se ha convertido en la terapia de reemplazo renal de elección,^{16, 25, 32, 39, 43} aún en poblaciones que normalmente no se consideran candidatos (Vg. Obesos).⁴¹ Su beneficio se describió por vez primera en 1968, cuando se observó mayor supervivencia en comparación con los pacientes en hemodiálisis.²⁵ Desde entonces, diversos estudios han validado ésta observación encontrando incluso mayor índice de empleo y rehabilitación que la población en diálisis.³²

Los beneficios en la supervivencia se hacen notar a partir del 3er mes pos transplante aún incluso en receptores de donador cadavérico o aquellos con diabetes mellitus.³² Tal beneficio se debe principalmente a la detención la progresión de enfermedad cardiovascular y eventos relacionados con esta.^{25, 31, 32, 33} Este hecho merece especial atención tomando en cuenta que la terapia inmunosupresora condiciona mayor descontrol en los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como son: dislipidemia, obesidad y diabetes mellitus.

Pareciera que el factor predisponente para la rápida progresión tanto de la aterosclerosis como de la enfermedad cardiovascular en la ERCT es la pérdida de la función renal *per se* y que la reposición de ésta mediante el transplante renal es capaz de detener tal progresión de manera espectacular.^{33, 7} (Figura 14) Sin embargo, las ventajas que ofrece el transplante renal se basan en estudios poblacionales. En

terreno de lo particular, cada paciente representa un conjunto amplio de diferentes circunstancias que pueden influir en el desenlace final del trasplante y las ventajas que tal procedimiento ofrece.⁴³

Estas diferentes circunstancias o factores de riesgo culminan en la pérdida tardía del injerto por una de dos vías: la muerte con injerto funcional o la nefropatía crónica del mismo.^{46, 48 – 51}

1.1.4.3.1. Nefropatía crónica del injerto

Desde su planteamiento como tratamiento ideal de la ERCT, el trasplante renal enfrenta dos grandes problemas: la disponibilidad de órganos y la pérdida tardía del injerto. Como se observa en la figura 9, el crecimiento de la población en diálisis es con mucho, mayor al de la transplantada y a la par del crecimiento de ambas poblaciones, también lo ha hecho el número de pacientes en la lista de espera de donador cadavérico.⁷ A esta problemática se agrega la sobrevida promedio de los trasplantes de cadáver que en una década de avances en inmunosupresión no ha sobrepasado la barrera de los 10 años. Desde hace ya una década, se reconoce a la nefropatía crónica del injerto (NCI) como la principal causa de retorno a diálisis.^{7, 48, 49,52}

1.1.4.3.1.1. Patogenia

En la actualidad, el término rechazo crónico ha entrado en desuso, dando lugar a la nefropatía crónica del injerto (NCI).⁵² Esto obedece al esclarecimiento a lo largo de más de 40 años de los diversos mecanismos involucrados en la pérdida del injerto a largo plazo^{48, 52} mecanismos conocidos como dependientes de procesos inmunes o independientes de los mismos.^{19, 49}

Posterior a la introducción de la Cyclosporina “A” y el OKT3 a principios de la década de los 80’s, la sobrevida del injerto renal al año mejoró espectacularmente alcanzando cifras cercanas al 80%.⁴⁹ Una década después, con la aparición de fármacos como el micofenolato de mofetilo⁴⁴ (MMF), tacrolimus⁴⁵ (Tac) y sirolimus⁴⁹ el número de episodios de rechazo agudo se redujeron a más del 90%.⁴⁹ Más tarde, durante el primer lustro del actual siglo, surgió la terapia de inducción y el empleo de nuevos anticuerpos depletors o bloqueadores del receptor de interleucina 2, las tasas de rechazo agudo son actualmente menores al 10%.^{7, 46} Éstos nuevos agentes no sólo han logrado que la sobrevida supere la barrera del año, sino también han permitido la disminución de la exposición a fármacos con potenciales efectos adversos (Vg. esteroides e inhibidores de calcineurina).

Sin embargo, como se ha mencionado antes, los avances actuales en materia de inmunosupresión no han logrado una disminución significativa en el porcentaje de pérdidas de la función del injerto a largo plazo.^{7, 46-50} Por ejemplo, a finales de 2005, se hablaba de una sobrevida del injerto a cinco años cercana al 80% para donador vivo, y 70% para donador fallecido³⁴; al comparar estos datos con los reportados en la década pasada, las cifras no han variado substancialmente.^{7, 34, 46, 48} (Tabla 5, Figura 15)

Tabla 5. Comparación de la sobrevida a 5 años del injerto renal de acuerdo al tipo de donador en dos momentos distintos.³⁴

Tipo de donador	Sobrevida del injerto	
	1994-1999	2000-2005
Vivo	79.0%	80.2%
Cadáverico	67.6%	69.8%

Desde muy temprano, diversos autores identificaron al rechazo agudo – su gravedad y número de episodios –, como una de las principales condiciones predisponentes para el “rechazo crónico”, posteriormente se describieron otros mecanismos específicos de antígenos –celulares y humorales – y se subrayó la importancia tanto de la concordancia de haplotipos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), como la presencia de anticuerpos preformados (PRA) y su desarrollo pos trasplante.⁴⁸⁻⁵¹

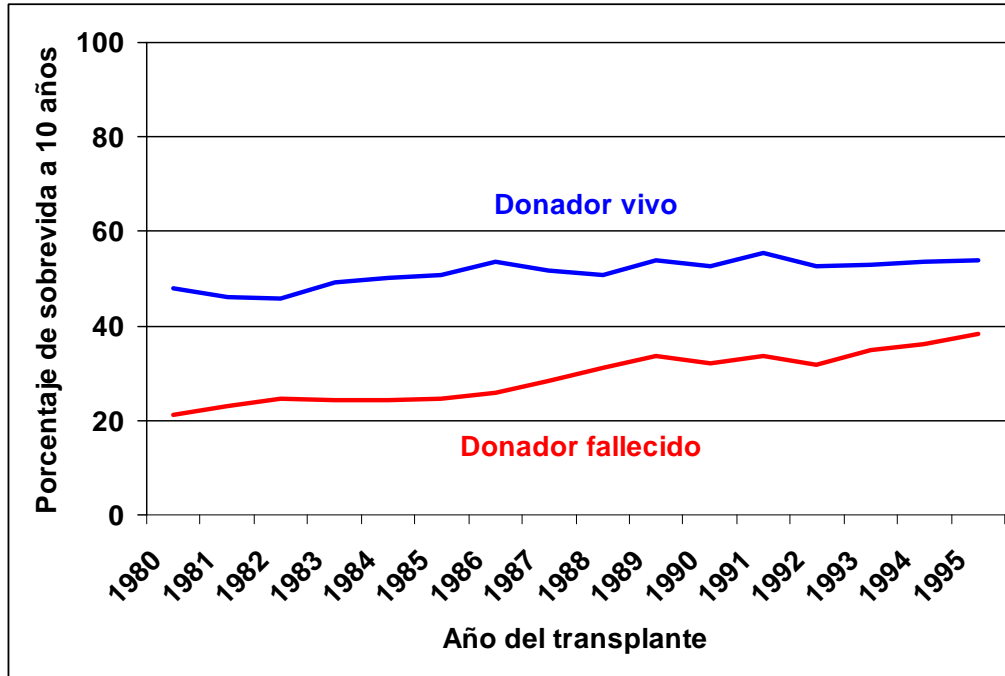


Figura 15. Comparación de la sobrevivida del injerto renal a 10 años entre receptor de donador vivo *versus* donador fallecido.^{7, 47}

A la par de estos acontecimientos se describieron otros factores NO INMUNOLÓGICOS que contribuían con el desarrollo de la NCI.⁴⁹ Aspectos del donador como la edad, causa del fallecimiento y sus comorbilidades; y del injerto como la procuración, preservación e implantación del mismo; así como el desarrollo o no de función retardada, creatinina sérica al momento del egreso, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia y la exposición a fármacos, en especial ICN⁵³ (CycA o Tac), son reconocidos como eventos que influyen en la pérdida de la función del injerto a largo plazo.^{46, 48-54} (Tabla 6 y figura 16)

Tabla 6. Factores de riesgo para desarrollar nefropatía crónica del injerto clasificados de acuerdo a su relación con eventos inmunes.

Dependientes de aloantígenos	Independientes de aloantígenos
Rechazo agudo	Daño isquémico (preservación)
	Función retardada
Discordancia de HLA	Donador añoso (fallecimiento por EVC)
Sensibilización previa	Tamaño donador / receptor
Inmunosupresión deficiente	Toxicidad por inhibidores de calcineurina
Poco apego a tratamiento	Dislipidemia
Daño humoral	Hipertensión
	Tabaquismo
	Infecciones
	Proteinuria
	Radicales libres

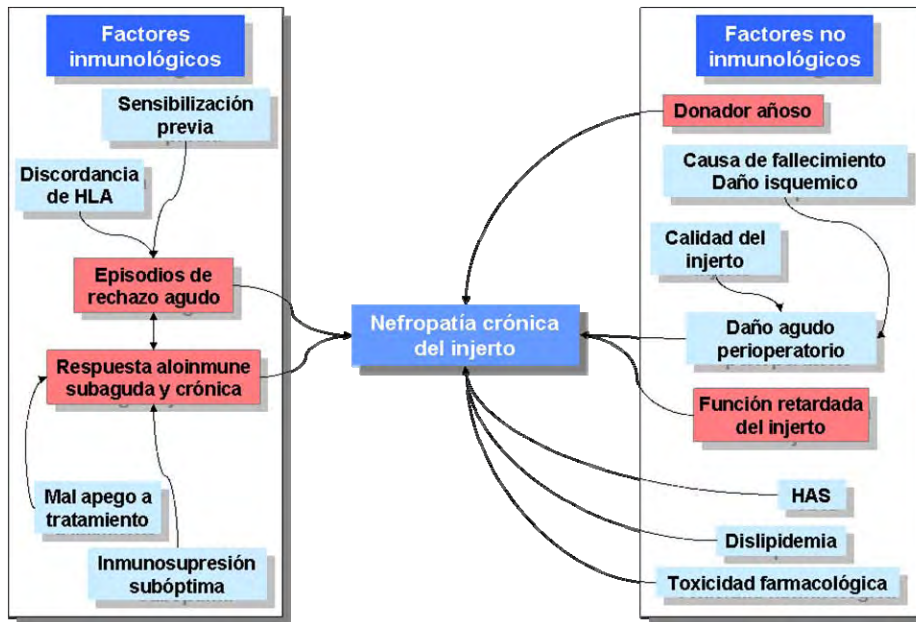


Figura 16. Patogenia de la nefropatía crónica del injerto. En rojo se muestran los factores cuya influencia tiende a ser decisiva. Modificado de la referencia 49.

1.1.4.3.2. Dosis de nefronas y NCI

Conforme se caracterizó mejor el espectro clínico e histopatológico de la NCI, se encontró semejanza entre las características observadas y aquellas ya descritas en patologías renales caracterizadas por hiperfiltración: diabetes mellitus, ageneia renal unilateral y oligomeganefronia, entre otras.⁵⁵ Todas estas patologías comparten con la NCI similitudes tanto por histopatología (esclerosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial) como en la clínica (proteinuria, hipertensión) siendo su desenlace final la ERCT.⁵⁵

Por otro lado, desde mediados del siglo pasado se conocen los cambios fisiológicos acontecidos tras la nefrectomía unilateral.⁵⁶ Desde entonces se sabe que existe hiperfiltración y ésta se debe a un proceso de hipertrofia más que de hiperplasia. Tal “hipertrofia compensadora”, como se le ha llamado, es capaz de incrementar la TFG en un rango de 15 – 20% durante desde las primeras 24 horas posteriores a la nefrectomía unilateral⁵⁷ y de según observaciones hechas en cohortes de 20 años de seguimiento de donadores renales, es capaz de mantenerse estable sin repercusión significativa en la función renal.^{55, 58}

¿Qué sucede entonces en los receptores, diferente de los donadores que condiciona deterioro renal por hiperfiltración?

Esta pregunta ha dado pie a nuevas hipótesis fundamentándose principalmente en observaciones hechas en grandes cohortes de transplantados renales seguidas por largo tiempo.

Desde mediados de los 80's diversos autores reportaron factores propios de los donadores con potencial deletéreo para el desenlace del injerto renal. Así pues, los injertos de donadores menores de 3 años de edad tenían una menor sobrevida que aquellos de 15 – 55 años cuando se injertaban en adultos, y viceversa, los riñones de donadores entre los 10 – 39 años de edad transplantados en niños tenían una mayor sobrevida.⁵⁵ Más tarde, se reportó peor desenlace cuando el injerto provenía de una mujer en comparación con el hombre.⁵⁵ Igualmente, se describieron características del receptor que pueden influir negativamente sobre el desenlace del injerto renal. Tal es el caso del peso (mayores de 90 Kg vs. aquellos de 50 Kg), o del género (masculino *versus* femenino).⁵⁵

Es así como surgió la teoría de la “dosis de nefronas” la cual sugiere que al rebasar cierto umbral de masa renal o “dotación de nefronas” se desencadena una cascada de respuestas adaptativas que condiciona el desarrollo y progresión de NCI.⁵⁹ De esta forma, surgen grupos de donadores de “riesgo” para desarrollar nefropatía crónica del injerto (como lo son los extremos de la vida y género femenino), que muestran una disminución significativa de la sobrevida del injerto, principalmente por hiperfiltración sostenida y la subsiguiente esclerosis glomerular.^{52, 55}

Con el objeto de minimizar el daño por hiperfiltración, algunos autores

han sugerido incluir la masa renal dentro de los criterios de selección de órganos mediante la cuantificación del peso del injerto o el cálculo del área de superficie corporal total del donador.⁶⁰

A medida que mejore el control de los procesos inmunes, la habilidad del injerto renal para mantener una adecuada función a lo largo de la vida descansará principalmente en su capacidad para la adaptación fisiológica derivada de la masa de nefronas recibida; como lo demuestra el hecho de que aún en parejas de trasplante renal que comparten dos haplotipos la sobrevida del injerto renal se ve comprometida en el grupo de riesgo: menor masa renal donada resulta en mayor creatinina sérica al egreso y menor sobrevida del injerto.^{46, 61}

Sin embargo, la evidencia existente sobre la magnitud del impacto que tiene ésta baja “dosis” de nefronas en la sobrevida del injerto a largo plazo no es suficiente, requiriéndose estudios a mayor escala para poder confirmar o refutar tal teoría.^{46, 52, 55}

II. Justificación

En la actualidad, la enfermedad renal crónica (ERC) se considera un problema de salud pública no sólo por el alarmante crecimiento en su prevalencia e incidencia, sino también por el costo elevado que conlleva su atención.

Las políticas de salud encaminadas a la prevención y retraso de la progresión de la ERC han logrado un “aplanamiento” en la curva de la incidencia durante los últimos 9 años, sin embargo la prevalencia continúa en aumento con un número cada vez mayor de pacientes con necesidad de terapia de reemplazo renal ya sea diálisis o trasplante.

En el ámbito de la terapia dialítica, substanciales avances tecnológicos han mejorado la supervivencia de la población bajo esta modalidad. A pesar de esto, su eficiencia continúa siendo equivalente al 10 – 20% de la función renal normal, hecho que repercute en la calidad de vida.

Por todo lo anterior, el trasplante renal ofrece un mayor potencial como terapia de reemplazo renal efectiva, ya que comparativamente los gastos que genera son menores que los de la terapia dialítica. Igualmente, ofrece no sólo mayor supervivencia sino mejor calidad de la misma al permitir una rehabilitación e integración completa a la vida productiva con costos mucho menores a largo plazo.

Desafortunadamente, existen dos problemas del trasplante renal por resolver: a) disponibilidad limitada de órganos para donación y b) mayor vida media del injerto. Es sobre el segundo punto que el presente estudio se enfocará.

Gracias a la mayor eficacia de nuevos y más potentes fármacos inmunosupresores, se ha sobrepasado el umbral de los eventos inmunes del primer año pos trasplante (rechazo agudo) logrando una sobrevida mayor al 90%. Contrariamente, en los últimos 20 años la sobrevida a largo plazo no ha mejorado significativamente pese a los mejores esquemas de inmunosupresión. Esto obliga a buscar un mejor entendimiento de los procesos inmunológicos y no inmunológicos cuyo desenlace es la disfunción tardía del injerto y reinicio de la diálisis.

III. Planteamiento del problema

Acorde con lo expuesto, el estudio de los receptores de trasplante renal que comparten dos haplotipos con su donador es un modelo que permite estudiar *in vivo* la función del injerto renal a lo largo del tiempo y compararla con su contraparte “nativa”. De esta forma se pueden observar los fenómenos NO INMUNOLÓGICOS que se presentan posterior al trasplante renal y que pueden modificar la función del injerto. Tal es el caso de la exposición a fármacos inmunosupresores o la capacidad de la “dosis de nefronas” donada para satisfacer las necesidades del receptor.

Es por eso que para estudiar a las parejas de trasplante renal que comparten dos haplotipos se formularon las siguientes preguntas:

- ¿Será igual la variación de la función renal del donador en comparación con la del receptor?
- ¿Impactará de alguna forma el género del donador sobre la función del injerto cuando el receptor es de género distinto?
- ¿Influirá el tipo de esquema inmunosupresor sobre la función del injerto renal?
- ¿Existirá relación entre el tipo de esquema inmunosupresor, la concordancia de género entre donador y receptor y la evolución de la función del injerto renal?

IV. Objetivos

1.2. Objetivo general

1. Evaluar la función del injerto renal y compararla con su contraparte (riñón nativo) cuando se comparten dos haplotipos y no existen eventos inmunológicos adversos (episodios de rechazo).

1.3. Objetivos específicos

- a. Comprobar si existe o no efecto deletéreo de inhibidores de calcineurina sobre la función renal.
- b. Comprobar si existe o no efecto del género del donador y receptor sobre la función del injerto.

VII. Resultados

Se revisó la base de datos de todos los trasplantes renales realizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” entre enero de 1983 y diciembre de 2006. En este periodo se realizaron un total de 723 trasplantes de éstos, 91 compartían dos haplotipos, de los cuales solo 40 cubrieron los criterios de inclusión y exclusión. Se excluyeron en total 51 parejas, 24 debido a que el donador se perdió del seguimiento y 17 por causas atribuibles al receptor (rechazo crónico en 15 casos e historia de rechazo agudo en 4 casos). Para el análisis final se incluyó un total de 20 parejas (20 donadores y 20 receptores).

1.4. Características de donadores y receptores

No hubo diferencia significativa entre receptores y donadores al comparar edad y tiempo de seguimiento. La edad promedio de los receptores fue de 29.1 ± 7.6 años en tanto que para los donadores fue 30.05 ± 6.7 años ($p = 0.41$). El seguimiento en meses fue semejante en ambos grupos (114 ± 76.97 vs. 118 ± 79.94 , $p = 0.31$). (Tabla 1) La proporción entre géneros (H/M) fue 28/12 en los receptores y 21/19 en los donadores. El género masculino predominó en ambos grupos (70% y 53%, receptores y donadores respectivamente). El género entre receptor y donador fue el mismo en el 52% de las parejas. (Tabla 2)

En la población estudiada no se registró episodio alguno de rechazo agudo/crónico ni pérdida de la función del injerto. Durante el seguimiento, no se registró desarrollo de diabetes mellitus ni hipertensión arterial en ambos grupos (donadores y receptores).

Tabla 1. Características generales de la población

n = 40	Receptor	Donador	p
Edad	29.1 ± 7.6	30.1 ± 6.7	0.413
Genero masculino	28 (70%)	21 (53%)	0.169
Seguimiento	114 ± 76.97	118 ± 79.94	0.309

* Receptores *versus* donadores

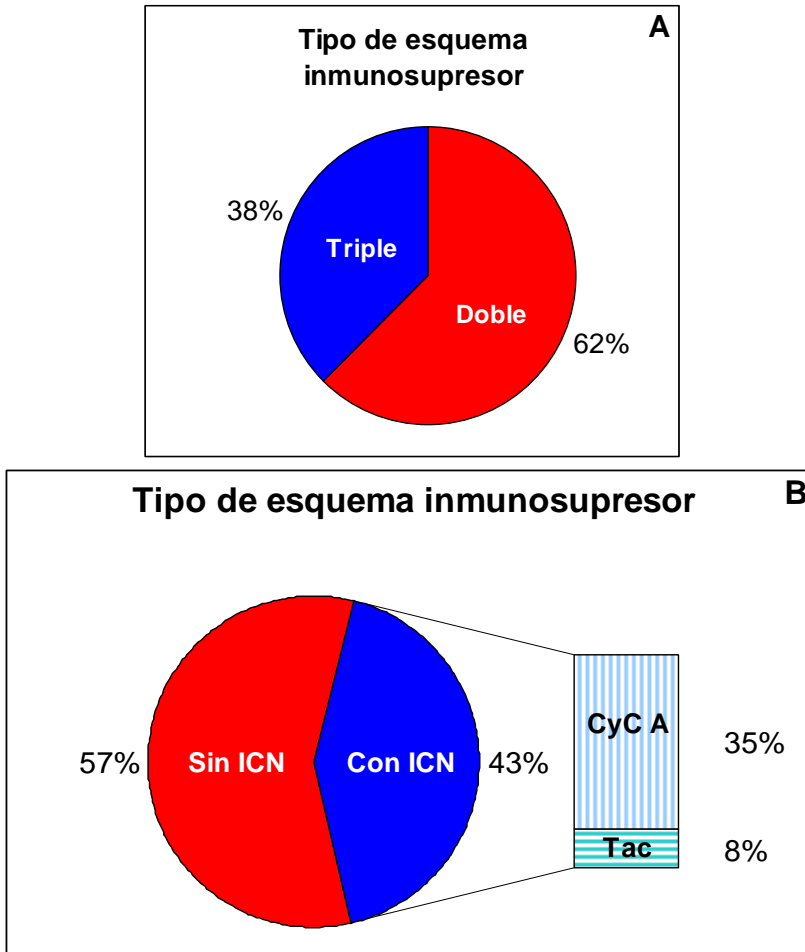
Tabla 2. Concordancia de género entre receptor y donador

	Receptor	Donador	n = 40 (100%)
Género	Masculino	Femenino	13 (32.5%)
	Femenino	Masculino	6 (15%)
	Masculino	Masculino	21 (52%)
	Femenino	Femenino	

En el grupo de receptores, el 62% se encontraba con doble esquema inmunosupresor basado en esteroide (prednisona) y antiproliferativo (azatioprina [AZA] o mofetil micofenolato [MMF]). El 38% restante se encontraba recibiendo además algún tipo de inhibidor de calcineurina (cyclosporina A [Cyc A] o tacrolimus [Tac], ICN). (Gráfica 1A). Los niveles séricos de cyclosporina "A" al mes y año fueron 178.26 ± 72.00 y 141.20 ± 58.8 ng/dL, respectivamente. Cabe señalar que dentro del grupo de doble esquema se encontraban dos receptores renales con esquema doble a base de cyclosporina A y azatioprina, razón por la

cual los porcentajes en la gráfica 1B no concuerdan con los de la gráfica 1A.

Respecto del tipo de antiproliferativo, el 90% de los receptores renales se encontraba recibiendo AZA y el 10% MMF. Ningún paciente se encontraba recibiendo inhibidor mTOR.

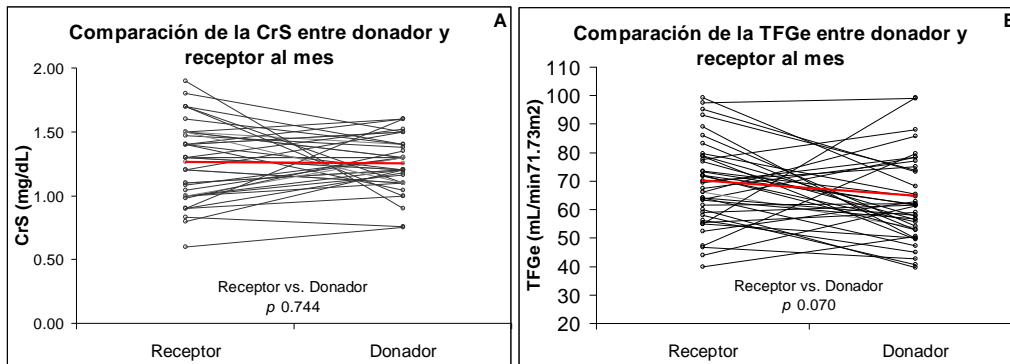


Gráfica 1. Tipo de esquema inmunosupresor. A) Tipo de esquema inmunosupresor según el número de inmunosupresores. B) Tipo de esquema inmunosupresor de acuerdo a la presencia o no de inhibidores de calcineurina (ICN).

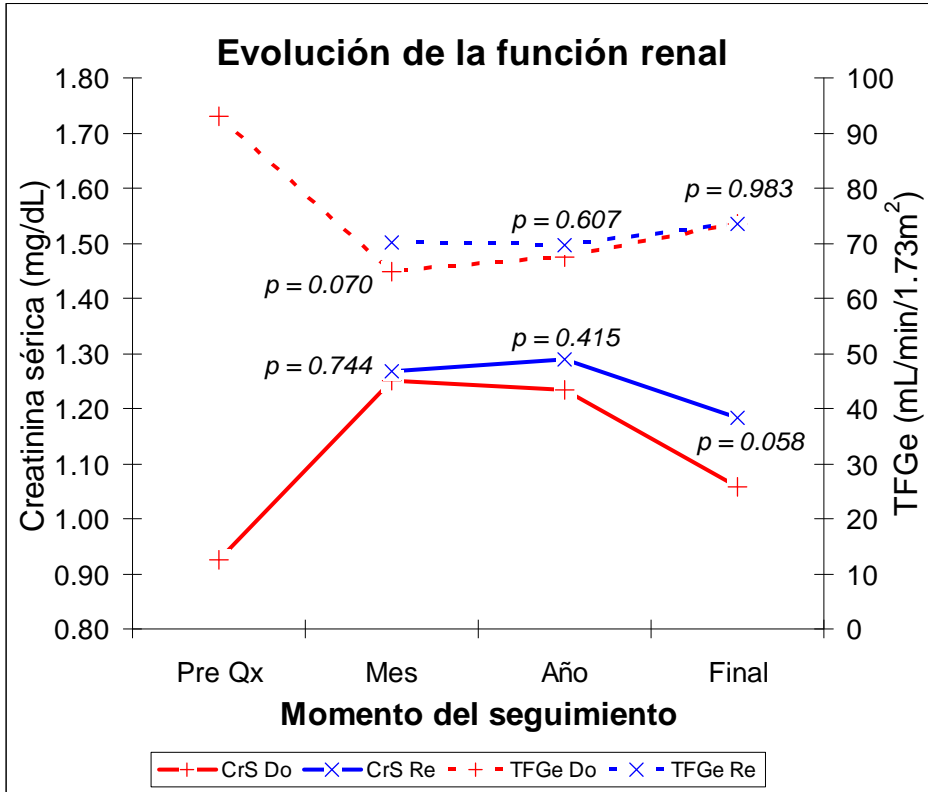
1.5. Función renal en receptores y donadores

Para los donadores, las medias de CrS y TFGe pre nefrectomía fueron de 0.93 ± 0.19 mg/dL y 93.06 ± 29.21 mL/min/1.73 m², respectivamente.

Al comparar las medias de la CrS y TFGe al mes pos procedimiento quirúrgico (tiempo suficiente para estabilizarse la función renal) se encontró que ambos valores fueron semejantes entre receptores y donadores (CrS: 1.27 ± 0.30 mg/dL vs. 1.25 ± 0.21 mg/dL, $p = 0.744$; TFGe 70.18 ± 17.12 mL/min/1.73m² vs. 64.78 ± 19.21 mL/min/1.73m², $p= 0.070$). (Gráfica 2A y B) Este comportamiento se mantuvo igual a lo largo del seguimiento (al año y al final). (Gráfica 3 y Tabla 3)



Gráfica 2. Comparación de la función renal entre donador y receptor al primer mes pos procedimiento quirúrgico. A) Comparación de la CrS del receptor versus donador. B) Comparación de la TFGe del receptor versus donador.



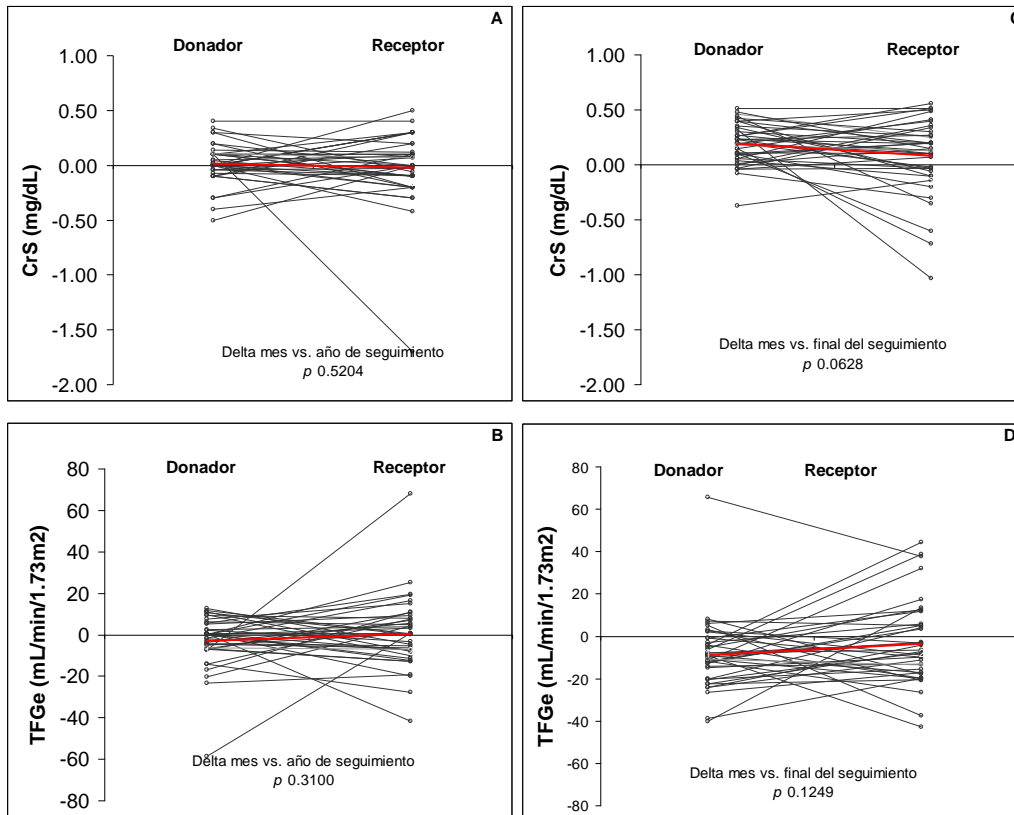
Gráfica 3. Comparación de la CrS y TFGe entre donador y receptor a lo largo del seguimiento (PrxQ: pre nefrectomía, mes, año y al final del seguimiento).

Tabla 3. Comparación de las medias de CrS y TFGe entre donador y receptor en los diferentes puntos del seguimiento.

Media CrS	Receptor n = 40	Donador n =40	p
Mes	1.27 ± 0.30	1.25 ± 0.21	0.744
Año	1.29 ± 0.37	1.23 ± 0.28	0.415
Final	1.18 ± 0.38	1.06 ± 0.18	0.058

Media TFGe	Receptor n = 40	Donador n =40	p
Mes	70.18 ± 17.12	64.78 ± 19.21	0.07
Año	69.55 ± 19.08	67.54 ± 26.60	0.61
Final	73.55 ± 18.50	73.47 ±17.69	0.98

La variación (delta) de la CrS y TFGe en el grupo de donadores fue semejante a la mostrada por su contraparte (receptor) tanto al año como al final del seguimiento. ($p > 0.5$ para la comparación de la diferencia de medias entre donador y receptor) (Gráfica 4)



Gráfica 4. Deltas de la CrS y TFGe en donadores y receptores que comparten dos haplotipos. GComparación de las deltas (variación) de la CrS al año (A) y al final del seguimiento (C) y TFGe al año (B) y al final del seguimiento (D).

1.6. Hiperfiltración compensadora

Se calculó el porcentaje de aumento de la TFGe (hiperfiltración compensadora) posterior al procedimiento quirúrgico (transplante / nefrectomía) tanto en el receptor como en el donador mediante las siguientes ecuaciones:

$$\text{Receptor: } \frac{(\text{TFGe del receptor 1 mes pos transplante} \times 100)}{(\text{TFGe del donador pre nefrectomía})}$$

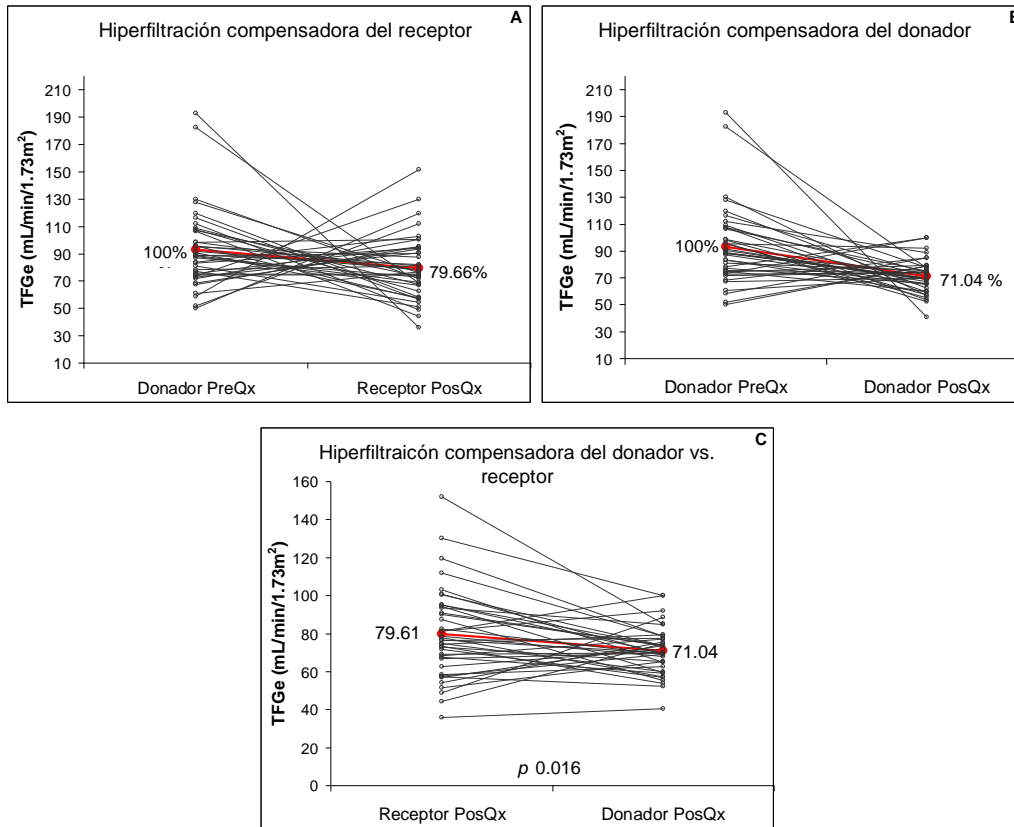
$$\text{Donador: } \frac{(\text{TFGe del donador 1 mes pos nefrectomía} \times 100)}{(\text{TFGe del donador pre nefrectomía})}$$

El comportamiento de la TFGe posterior al procedimiento quirúrgico mostró una tendencia al aumento por encima del 70% del valor basal en ambos grupos tomando como punto de referencia (100%) la TFGe del donador pre nefrectomía (Gráfica 5 A y B).

Tabla 4. Delta de medias del porcentaje de aumento de la TFGe (donador vs receptor)

Donador	Receptor	Delta D-R	p	IC (95%)	
				Superior	Inferior
71.05 ± 12.35	79.66 ± 23.50	-8.61 ± 21.65	0.016	1.688	15.538

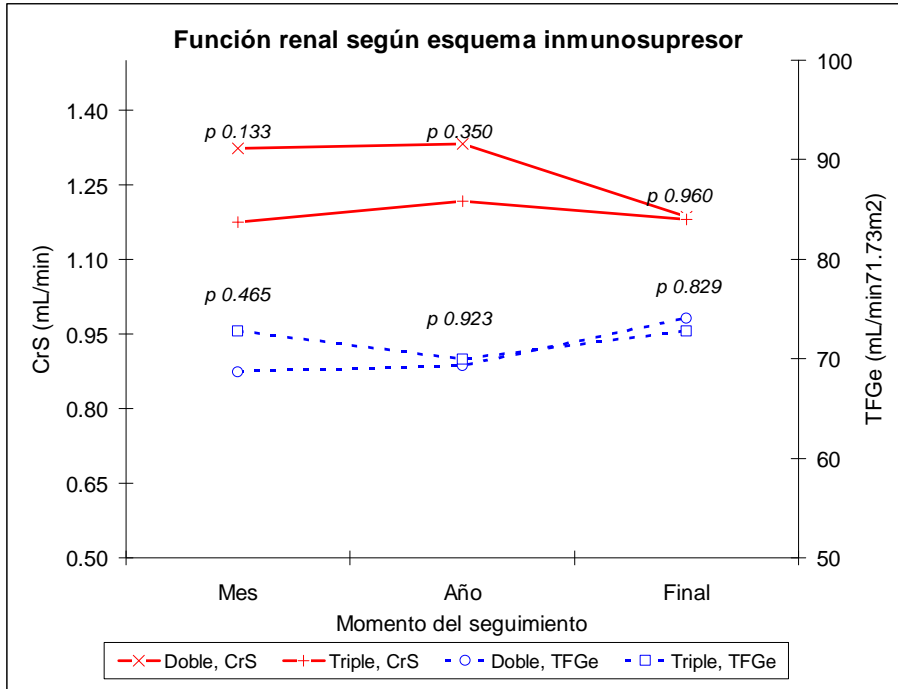
Contrario a lo esperado, el grado de hiperfiltración al mes pos procedimiento quirúrgico (expresado en porcentaje) no fue de la misma magnitud. Al comparar las medias del porcentaje de aumento de la TFGe de receptores *versus* donadores se observó mayor hiperfiltración en el primer grupo con una diferencia significativa (Gráfica 5C y Tabla 4)



Gráfica 5. Porcentaje de aumento en la TFGe al mes pos procedimiento quirúrgico (transplante / nefrectomía). A) La magnitud de la TFGe del receptor alcanzó el 79.66% del valor basal (pre quirúrgico). B) La magnitud de la TFGe del receptor alcanzó el 71.04% del valor basal (prequirúrgico). C) Comparación del porcentaje de hiperfiltración entre receptor y donador.

1.7. Impacto del esquema inmunosupresor

Tras agrupar a los receptores renales de acuerdo al tipo de esquema inmunosupresor (doble *versus* triple esquema), se procedió a comparar las medias de CrS y TFGe a lo largo del tiempo entre el grupo de receptores con doble esquema inmunosupresor *versus* aquellos con triple esquema sin encontrar diferencia significativa. (Gráfica 6)



Gráfica 6. Función renal del receptor según esquema inmunosupresor. El comportamiento de la CrS y TFGe a lo largo del seguimiento fue el mismo entre los dos subgrupos de receptores.

Se realizó un subanálisis para buscar diferencia en la evolución de la CrS y TFGe entre los receptores de transplante renal con triple

esquema inmunosupresor y sus respectivos donadores encontrando variaciones semejantes sin una diferencia significativa. (Tabla 5)

Tabla 5. Comparación de las medias de CrS y TFGe entre el subgrupo de donadores y receptores renales con triple esquema inmunosupresor. (n = 15)

CrS media	Receptor	Donador	p
Mes	1.17 ± 0.25	1.22 ± 0.18	0.48
Año	1.22 ± 0.29	1.15 ± 0.16	0.39
Final	1.18 ± 0.34	1.10 ± 0.14	0.30
TFGe media			
Mes	72.78 ± 15.16	63.01 ± 15.02	0.02
Año	69.94 ± 16.22	66.82 ± 15.04	0.58
Final	72.72 ± 19.26	68.05 ± 12.88	0.39

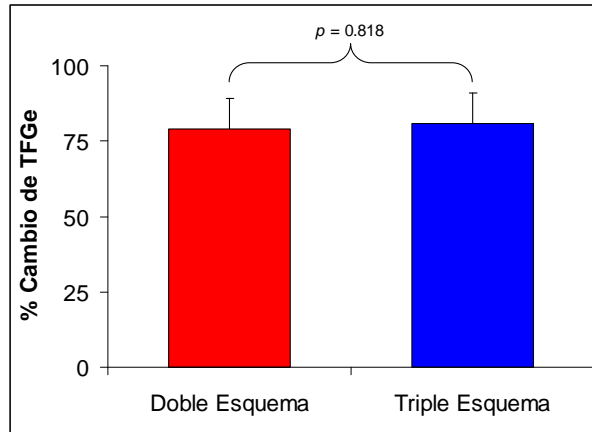
El mismo resultado se obtuvo al comparar la CrS y TFGe de los receptores de transplante renal con doble esquema de inmunosupresión y sus respectivos donadores. (Tabla 6)

Tabla 6. Comparación de las medias de CrS y TFGe entre el subgrupo de receptores con doble esquema inmunosupresor(N=25) y sus donadores.

CrS media	Receptor	Donador	p
Mes	1.32 ± 0.32	1.27 ± 0.23	0.48
Año	1.33 ± 0.41	1.29 ± 0.33	0.64
Final	1.19 ± 0.40	1.03 ± 0.20	0.11
TFGe media			
Mes	68.62 ± 18.31	65.84 ± 21.55	0.49
Año	69.32 ± 20.93	67.98 ± 31.90	0.80
Final	74.05 ± 18.41	76.72 ± 19.55	0.61

Se investigó el efecto del esquema inmunosupresor sobre la hiperfiltración presente al mes pos procedimiento quirúrgico. Al

comparar las medias de los porcentajes de cambio de la TFGe en el receptor no se encontró diferencia significativa entre aquellos con doble versus triple esquema. (Gráfica 7)



Gráfica 7. Comparación de la variación de la TFGe entre receptores renales con doble *versus* triple esquema.

La variación (deltas, Δ) de la CrS y TFGe no fue significativa al comparar dichos valores receptores con doble *versus* triple esquema inmunosupresor. (Tabla 7)

Tabla 7. Comparación de las deltas de CrS y TFGe entre los receptores de acuerdo al tipo de esquema inmunosupresor (doble versus triple).

	Doble	Triple	<i>p</i>	IC (95%)	
				Superior	Inferior
Δ CrSr, (mes – año)*	-0.01 \pm 0.42	-0.04 \pm 0.15	0.769	-0.194	0.260
Δ CrSr, (mes – final)	0.14 \pm 0.36	0.00 \pm 0.28	0.201	-0.079	0.364
Δ TFGe r, (mes – año)	-0.69 \pm 20.38	2.84 \pm 9.66	0.533	-14.925	7.850
Δ TFGe r, (mes – final)	-5.42 \pm 20.86	0.06 \pm 16.50	0.391	-18.291	7.316

1.8. Efecto del género en la donación – recepción de injerto renal

Se analizó la evolución de la función renal (CrS y TFGe) tras clasificar las parejas de transplante renal en dos grupos, 1) receptor masculino, donador femenino (considerado en desventaja por la masa renal donada) y 2) resto de las parejas.

La media de CrS del grupo 1 (receptor masculino, donador femenino) se mantuvo por encima de la media del grupo 2 con diferencia significativa al mes, al año y al final del seguimiento. El mismo comportamiento se observó en la TFGe aunque sólo hubo significado estadístico al año pos transplante. (Tabla 8 y Gráfica 8)

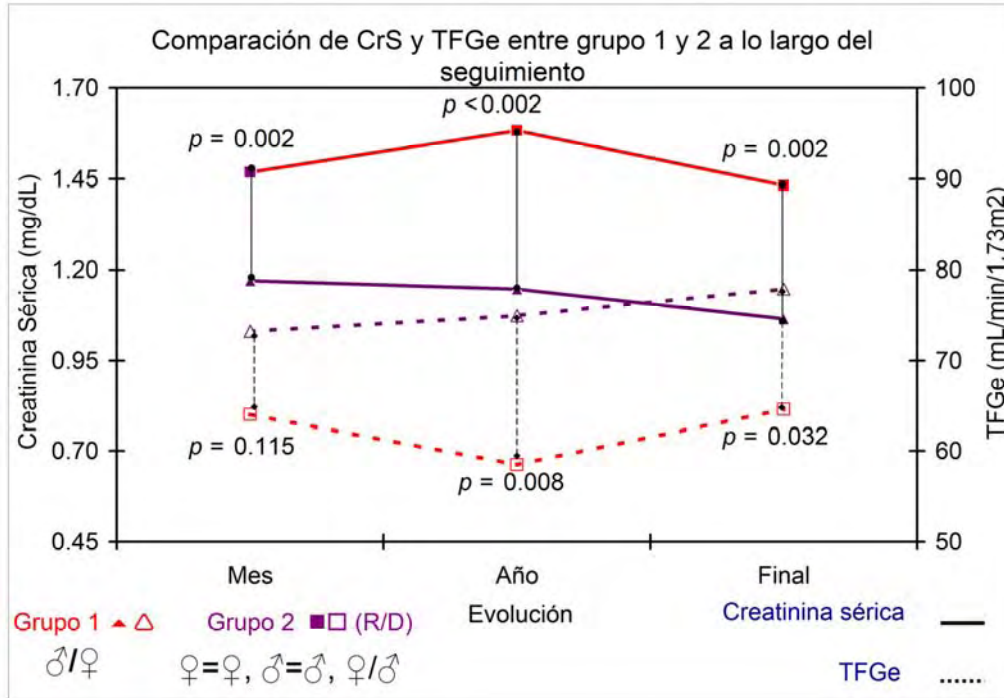
Tabla 8. Comparación de medias de CrS y TFGe. Grupo 1 vs. Grupo 2.

	Grupo 1 (n =13)	Grupo 2 (n = 27)	p
CrS mes	1.47 ± 0.28	1.17 ± 0.26	0.0022
CrS año	1.58 ± 0.38	1.15 ± 0.28	0.0002
CrS final	1.43 ± 0.43	1.06 ± 0.29	0.0025
TFGe mes	64.02 ± 14.66	73.15 ± 17.67	0.1152
TFGe año	58.45 ± 11.72	74.90 ± 19.78	0.0088
TFGe final	64.61 ± 19.34	77.85 ± 16.78	0.0320

En vista del efecto observado del género sobre la función del injerto se decidió reagrupar a las parejas de transplante renal de acuerdo a la concordancia de éste en 3 grupos: a (receptor y donador de géneros iguales), b (receptor femenino, donador masculino) y c (receptor

masculino, donador femenino). El número total de parejas fue de 21, 6 y 13 para los grupos a, b y c, respectivamente.

Cabe mencionar que el grupo C se consideró como un grupo en “desventaja” debido al posible efecto de la masa renal donada (donador femenino) en proporción al receptor (género masculino).



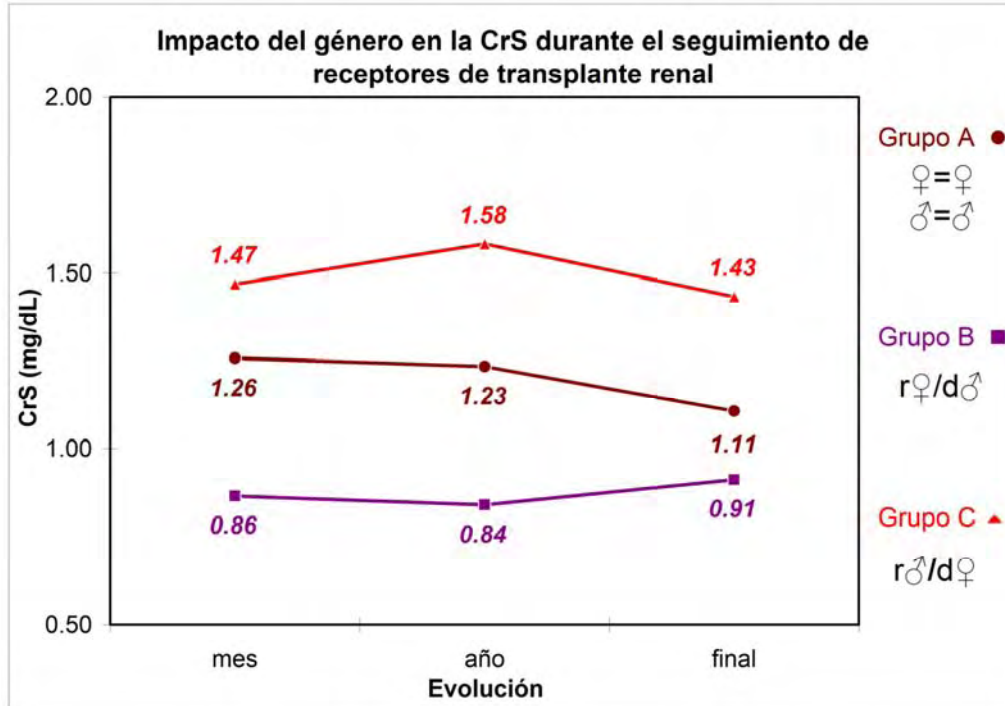
Gráfica 8. Comparación de las medias de CrS y TFGe entre Grupo 1 (receptor masculino, donador femenino) y Grupo 2 (resto de combinaciones) a lo largo del seguimiento.

Se evaluó en los tres grupos el comportamiento de la CrS, la cual tuvo una mayor elevación en el grupo de riesgo o “C” (receptor masculino, donador femenino) en comparación con los otros dos (A y B). Este

comportamiento se mantuvo a lo largo del seguimiento ($p < 0.005$, ANOVA, grupo C *versus* A y B, Tabla 9, Gráfica 9). Contrariamente, la CrS en el grupo B se mantuvo en el nivel más inferior durante todo el seguimiento aunque, al final de éste, no hubo diferencia con el grupo A ($p < 0.005$, ANOVA, grupo B *versus* A y C, Tabla 9, Gráfica 9).

Tabla 9. Comparaciones múltiples de diferencia de medias de CrS y TFGe al mes entre los grupos A, B y C. durante el mes, año y final del seguimiento.

Grupos				Diferencia de medias (IC 95%)	p
CrS	Mes	B	vs. A	-0.3948 (-0.6670 a -0.1225)	0.0025
		C	vs. A	0.2111 (0.0036 a 0.4187)	0.0450
		C	vs. B	0.6059 (0.3156 a 0.8962)	0.0000
	Año	B	vs. A	-0.3964 (-0.7273 a -0.0656)	0.0142
		C	vs. A	0.3491 (0.0969 a 0.6013)	0.0040
		C	vs. B	0.7455 (0.3928 a 1.0982)	0.0000
	Final	B	vs. A	-0.1971 (-0.5858 a 0.1916)	0.6340
		C	vs. A	0.3252 (0.0288 a 0.6215)	0.0274
		C	vs. B	0.5223 (0.1079 a 0.9367)	0.0094
TFGe	Mes	B	vs. A	17.6171 (-0.7349 a 35.9691)	0.0635
		C	vs. A	-5.2146 (-19.2055 a 8.7763)	1.0000
		C	vs. B	-22.8316 (-42.3983 a -3.2650)	0.0175
	Año	B	vs. A	19.9980 (0.9569 a 39.0391)	0.0368
		C	vs. A	-12.0076 (-26.5238 a 2.5086)	0.1352
		C	vs. B	-32.0056 (-52.3069 a -11.7043)	0.0010
	Final	B	vs. A	6.0890 (-14.4927 a 26.6708)	1.0000
		C	vs. A	-11.8947 (-27.5855 a 3.7961)	0.1953
		C	vs. B	-17.9838 (-39.9278 a 3.9602)	0.1409

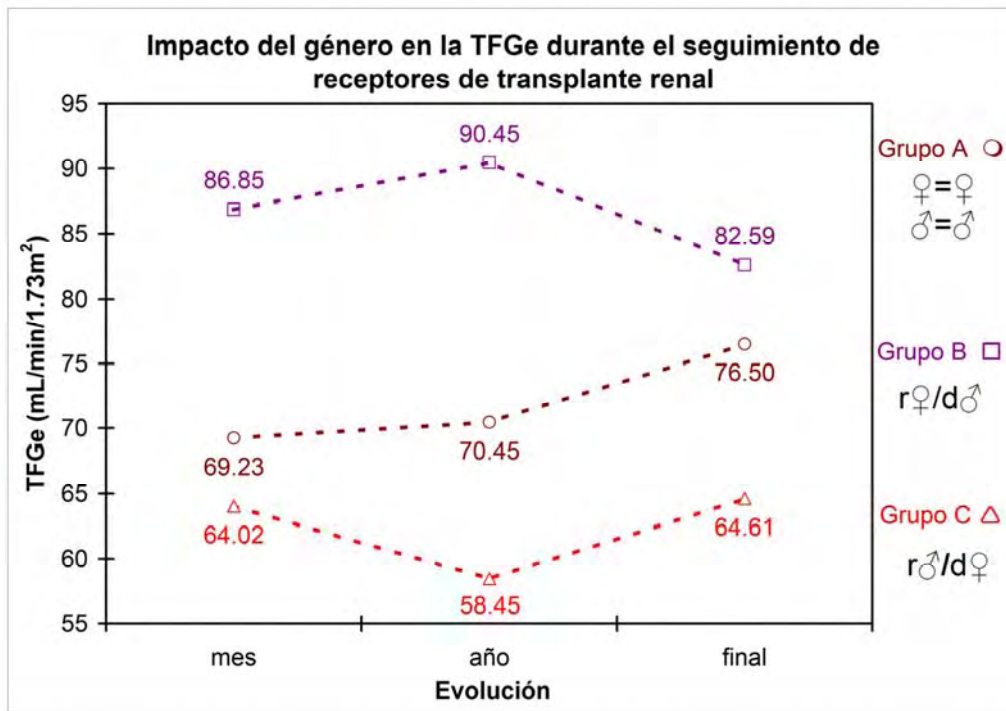


Gráfica 9. Comparación de la CrS lo largo del seguimiento tras dividir a las parejas de trasplante renal en subgrupos de acuerdo al género del donador y receptor.

Si bien, el comportamiento de la TFGe a lo largo del seguimiento mantuvo un comportamiento semejante a la CrS la comparación entre los grupos no arrojó diferencia significativa, la excepción fue la comparación del grupo C (considerado en desventaja) *versus* B al mes y año pos procedimiento quirúrgico sin embargo, ésta tendencia no se mantuvo al final del seguimiento. (Tabla 9 y Gráfica 10)

Al evaluar el grado de hiperfiltración compensadora en los donadores agrupados de acuerdo a la concordancia de género (grupos A, B y C)

se observó que el incremento de menor magnitud (hiperfiltración compensadora disminuida) correspondió al grupo C (en desventaja). El análisis sólo mostró diferencia significativa entre las parejas de receptores masculinos / donadores femeninos y el resto del grupo ($p = 0.002$) al comparar las medias de hiperfiltración, lo cual sugiere el posible efecto de la masa renal del donador sobre el receptor en la TFGe. (Tabla 10 y Gráfica 11)



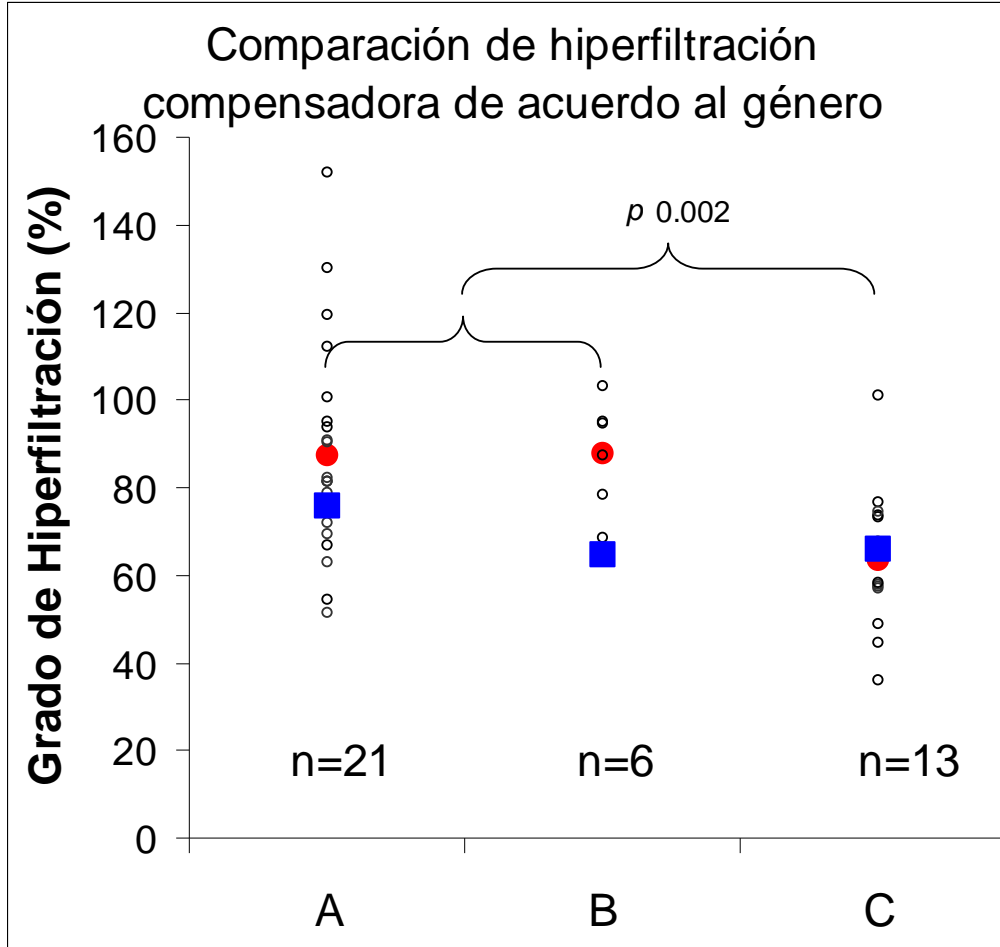
Gráfica 10. Comparación de la TFGe a lo largo del seguimiento tras dividir a las parejas de trasplante en subgrupos de acuerdo al género del donador y receptor.

Al comparar las diferencias (deltas) de hiperfiltración se encontró una variación significativa entre los grupos C y B, es decir, los injertos renales de donador femenino muestran una menor hiperfiltración al se implantados en un receptor masculino en comparación al comportamiento del injerto renal de donador masculino en un receptor del género femenino. (Tabla 10)

Tabla 10. Comparación de medias de la hiperfiltración del receptor

Variable dependiente	Grupos		Diferencia de medias (IC 95%)	p
Hiperfiltración del receptor	B	vs. A	0.321 (-24.200 a 24.843)	1.000
	C	vs. A	-23.843 (-42.538 a -5.149)	0.008
	C	vs. B	-24.164 (-50.309 a 1.980)	0.078
Delta de la hiperfiltración (donador – receptor)	B	vs. A	-11.506 (-35.082 a 12.069)	0.686
	C	vs. A	14.011 (-3.962 a 31.984)	0.175
	C	vs. B	25.517 (0.382 a 50.653)	0.046

En la gráfica 11 se muestra la hiperfiltración compensadora en todos los receptores agrupados por concordancia de género (A, B y C). El porcentaje de incremento de la TFGe en los grupos A y B fue semejante en tanto que aquellos del grupo C tuvieron el incremento de la TFGe de menor magnitud.



Gráfica 11. Comparación del grado de hiperfiltración compensadora de acuerdo a la concordancia de género entre donador y receptor. En rojo se muestra la media del porcentaje de incremento de la TFGe del receptor y en azul la media del donador.

V. Hipótesis

H1 La función del injerto renal y su contraparte es semejante a lo largo del tiempo cuando no existen eventos inmunológicos adversos (episodios de rechazo).

H0 La función del injerto renal y su contraparte es diferente a lo largo del tiempo cuando no existen eventos inmunológicos adversos (episodios de rechazo).

VI. Pacientes y Métodos

- a. **Diseño.** Es un estudio de cohorte retrolectiva.
- b. **Población de estudio.** Todas las parejas sometidas a trasplante renal.
- c. **Muestra estudiada.** Todas las parejas sometidas a trasplante renal que comparten dos haplotipos.
- d. **Lugar de realización.** Archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
- e. **Periodo.** Enero de 1983 a diciembre de 2006.
- f. **Criterios de Inclusión.**

Parejas (donador y receptor) que compartieran 2 haplotipos.

 - Donadores.
Seguimiento mínimo de un año pos nefrectomía.
Medición seriada de creatinina sérica pre nefrectomía así como al mes, al año y en la última consulta de seguimiento pos nefrectomía.
 - Receptores.
Seguimiento mínimo de un año pos trasplante renal.
Medición seriada de creatinina sérica al mes, al año y en la última consulta de seguimiento pos trasplante.
Carecer de historia de rechazo agudo y / o crónico documentado por biopsia renal percutanea.

g. Criterios de exclusión.

- Donadores.
Pérdida del seguimiento
Ausencia de una o más determinaciones de la creatinina sérica en algún punto en el seguimiento.
- Receptores
Pérdida del seguimiento
Ausencia de una o más determinaciones de la creatinina sérica en algún punto en el seguimiento.

h. Variables evaluadas.

Las variables incluidas fueron:

- Dependientes: creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada.
- Independientes: edad, género, tiempo de seguimiento, tipo de esquema inmunosupresor.

i. Definición de variables

Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala de medición
Género	Condición que distingue a la mujer del hombre.	Cualitativa nominal	Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del evento quirúrgico (nefrectomía / trasplante).	Cuantitativa continua.	Años
Seguimiento	Tiempo transcurrido desde el evento quirúrgico (nefrectomía / trasplante) hasta la última consulta.	Cuantitativa continua	Meses
Esquema de inmunosupresión	Combinación de fármacos con el objeto de evitar una respuesta inmune del receptor contra el injerto renal.	Cualitativa nominal	Dicotómica: doble o triple
Haplotipos compartidos	Grupo de moléculas del MHC contenidas en un cromosoma	Cualitativa nominal	Tricotómica: 0, 1 ó 2
Rechazo agudo	Respuesta inmune del receptor contra el injerto que condiciona deterioro de la función renal.	Cualitativa nominal	Dicotómica: Sí o No
Rechazo crónico	Deterioro del injerto renal progresivo y a largo plazo condicionado por eventos inmunológicos y no inmunológicos.	Cualitativa nominal	Dicotómica: Sí o No
Creatinina Sérica	Cantidad de creatinina medida en suero.	Cuantitativa continua	mg/dL
Tasa de filtración glomerular	Medida de la función renal calculada mediante la fórmula de MDRD	Cuantitativa continua	mL/min/1.73m ²

j. Procedimiento. La búsqueda de parejas de transplante renal que compartan dos haplotipos se realizó consultando la base de datos electrónica del registro de transplante renal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Una vez identificadas y tras corroborar el cumplimiento de los criterios de inclusión (n= 40) se procedió a revisar los expedientes clínicos tanto de los donadores como de los receptores en busca los datos requeridos (Anexo 1, hoja de recolección de datos del donador). Se registró la creatinina sérica (CrS) del donador pre nefrectomía y al mes, al año y en la última consulta de seguimiento pos nefrectomía. El mismo procedimiento se siguió para el receptor registrando además el tipo de esquema inmunosupresor. Se calculó la tasa de filtración glomerular (TFGe) mediante la fórmula de cuatro variables derivada del estudio “Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD) que abajo se muestra:

$$TFG_e = 186 \times [CrS]^{-1.154} \times [edad]^{-0.203} \times [0.742 \text{ si mujer}] \times [1.212 \text{ si negro}]$$

Una vez obtenidos estos datos (CrS y TFGe) se compararon las medias entre donadores y receptores. Igualmente se calculó y comparó la variación (delta, Δ) a lo largo del seguimiento de la CrS y TFGe entre donadores y receptores. Para analizar el impacto del esquema inmunosupresor se dividió a los receptores renales en dos grupos, aquellos con doble esquema inmunosupresor (basado en esteroide y antiproliferativo, sin inhibidor de calcineurina) y aquellos

con triple (basado en esteroide, antiproliferativo e inhibidor de calcineurina).

Se hizo un subanálisis para evaluar la influencia que pudiese tener la concordancia de género entre las parejas de transplante renal agrupándolas inicialmente en grupo **1)** receptor masculino, donador femenino y **2)** resto de las parejas. Para un estudio más preciso, estos grupos a su vez se dividieron en: **a)** receptor y donador del mismo género, **b)** receptor femenino, donador masculino y **c)** receptor masculino, donador femenino.

k. Análisis. Las variables nominales son presentadas en frecuencias y proporciones. Las variables numéricas continuas fueron analizadas mediante la prueba de “Z” de Kolmogorov – Smirnov para conocer su distribución. Los resultados se muestran como medias \pm desviación estándar ya que las variables evaluadas mostraron una distribución normal. Para el análisis de la diferencia entre 2 grupos se empleó el método de la χ^2 (ji cuadrada) si de variables nominales se traba y “ *t* ” de Student en el caso de variables continuas. La comparación de 3 grupos se hizo mediante ANOVA de 1 vía con análisis post hoc por el método de Bonferroni. Finalmente, por medio de ANCOVA se evaluó la influencia del uso de inhibidor de calcineurina sobre la diferencia observada con la concordancia de géneros entre donador y receptor sobre la función renal. Consideraremos significativa una $p < 0.05$.

VII. Resultados

Se revisó la base de datos de todos los trasplantes renales realizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” entre enero de 1983 y diciembre de 2006. En este periodo se realizaron un total de 723 trasplantes de éstos, 91 compartían dos haplotipos, de los cuales solo 40 cubrieron los criterios de inclusión y exclusión. Se excluyeron en total 51 parejas, 24 debido a que el donador se perdió del seguimiento y 17 por causas atribuibles al receptor (rechazo crónico en 15 casos e historia de rechazo agudo en 4 casos). Para el análisis final se incluyó un total de 20 parejas (20 donadores y 20 receptores).

1.4. Características de donadores y receptores

No hubo diferencia significativa entre receptores y donadores al comparar edad y tiempo de seguimiento. La edad promedio de los receptores fue de 29.1 ± 7.6 años en tanto que para los donadores fue 30.05 ± 6.7 años ($p = 0.41$). El seguimiento en meses fue semejante en ambos grupos (114 ± 76.97 vs. 118 ± 79.94 , $p = 0.31$). (Tabla 1) La proporción entre géneros (H/M) fue 28/12 en los receptores y 21/19 en los donadores. El género masculino predominó en ambos grupos (70% y 53%, receptores y donadores respectivamente). El género entre receptor y donador fue el mismo en el 52% de las parejas. (Tabla 2)

En la población estudiada no se registró episodio alguno de rechazo agudo/crónico ni pérdida de la función del injerto. Durante el seguimiento, no se registró desarrollo de diabetes mellitus ni hipertensión arterial en ambos grupos (donadores y receptores).

Tabla 1. Características generales de la población

n = 40	Receptor	Donador	p
Edad	29.1 ± 7.6	30.1 ± 6.7	0.413
Genero masculino	28 (70%)	21 (53%)	0.169
Seguimiento	114 ± 76.97	118 ± 79.94	0.309

* Receptores *versus* donadores

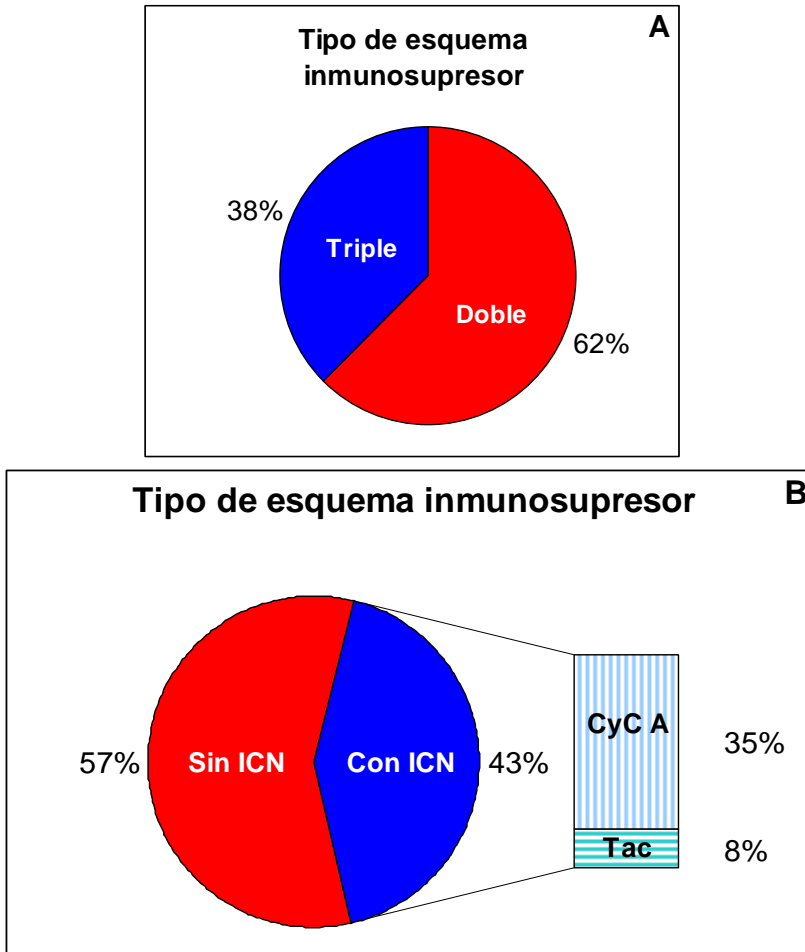
Tabla 2. Concordancia de género entre receptor y donador

	Receptor	Donador	n = 40 (100%)
Género	Masculino	Femenino	13 (32.5%)
	Femenino	Masculino	6 (15%)
	Masculino	Masculino	21 (52%)
	Femenino	Femenino	

En el grupo de receptores, el 62% se encontraba con doble esquema inmunosupresor basado en esteroide (prednisona) y antiproliferativo (azatioprina [AZA] o mofetil micofenolato [MMF]). El 38% restante se encontraba recibiendo además algún tipo de inhibidor de calcineurina (cyclosporina A [Cyc A] o tacrolimus [Tac], ICN). (Gráfica 1A). Los niveles séricos de cyclosporina "A" al mes y año fueron 178.26 ± 72.00 y 141.20 ± 58.8 ng/dL, respectivamente. Cabe señalar que dentro del grupo de doble esquema se encontraban dos receptores renales con esquema doble a base de cyclosporina A y azatioprina, razón por la

cual los porcentajes en la gráfica 1B no concuerdan con los de la gráfica 1A.

Respecto del tipo de antiproliferativo, el 90% de los receptores renales se encontraba recibiendo AZA y el 10% MMF. Ningún paciente se encontraba recibiendo inhibidor mTOR.

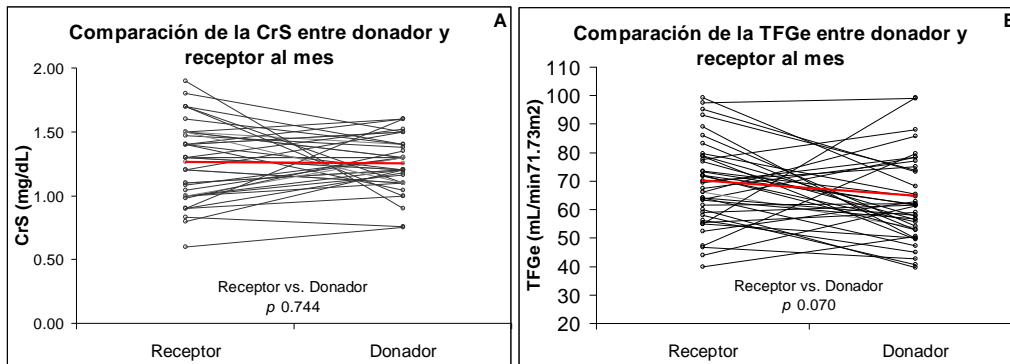


Gráfica 1. Tipo de esquema inmunosupresor. A) Tipo de esquema inmunosupresor según el número de inmunosupresores. B) Tipo de esquema inmunosupresor de acuerdo a la presencia o no de inhibidores de calcineurina (ICN).

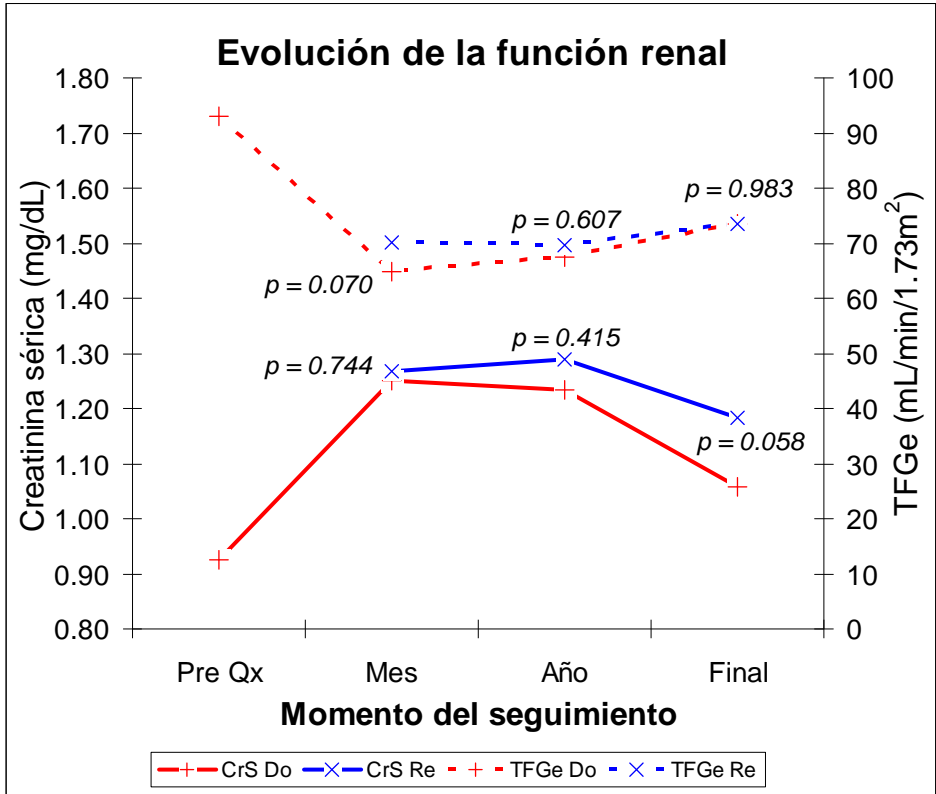
1.5. Función renal en receptores y donadores

Para los donadores, las medias de CrS y TFGe pre nefrectomía fueron de 0.93 ± 0.19 mg/dL y 93.06 ± 29.21 mL/min/1.73 m², respectivamente.

Al comparar las medias de la CrS y TFGe al mes pos procedimiento quirúrgico (tiempo suficiente para estabilizarse la función renal) se encontró que ambos valores fueron semejantes entre receptores y donadores (CrS: 1.27 ± 0.30 mg/dL vs. 1.25 ± 0.21 mg/dL, $p = 0.744$; TFGe 70.18 ± 17.12 mL/min/1.73m² vs. 64.78 ± 19.21 mL/min/1.73m², $p= 0.070$). (Gráfica 2A y B) Este comportamiento se mantuvo igual a lo largo del seguimiento (al año y al final). (Gráfica 3 y Tabla 3)



Gráfica 2. Comparación de la función renal entre donador y receptor al primer mes pos procedimiento quirúrgico. A) Comparación de la CrS del receptor *versus* donador. B) Comparación de la TFGe del receptor *versus* donador.



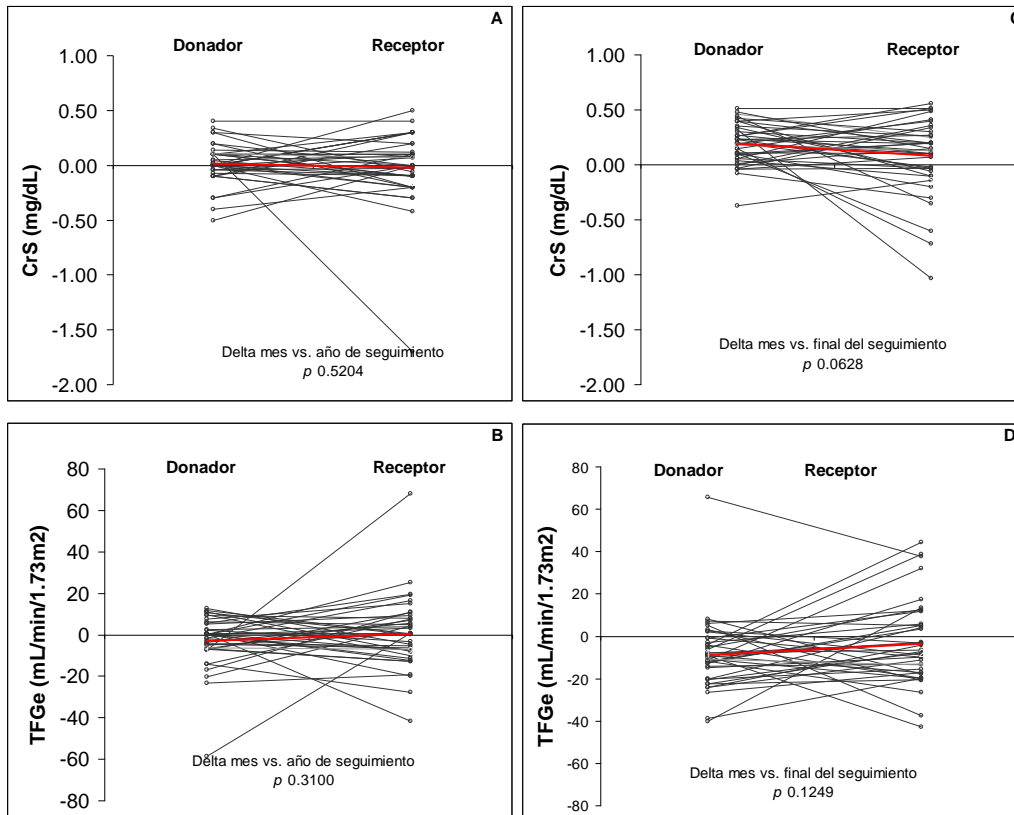
Gráfica 3. Comparación de la CrS y TFGe entre donador y receptor a lo largo del seguimiento (PrxQ: pre nefrectomía, mes, año y al final del seguimiento).

Tabla 3. Comparación de las medias de CrS y TFGe entre donador y receptor en los diferentes puntos del seguimiento.

Media CrS	Receptor n = 40	Donador n =40	p
Mes	1.27 ± 0.30	1.25 ± 0.21	0.744
Año	1.29 ± 0.37	1.23 ± 0.28	0.415
Final	1.18 ± 0.38	1.06 ± 0.18	0.058

Media TFGe	Receptor n = 40	Donador n =40	p
Mes	70.18 ± 17.12	64.78 ± 19.21	0.07
Año	69.55 ± 19.08	67.54 ± 26.60	0.61
Final	73.55 ± 18.50	73.47 ±17.69	0.98

La variación (delta) de la CrS y TFGe en el grupo de donadores fue semejante a la mostrada por su contraparte (receptor) tanto al año como al final del seguimiento. ($p > 0.5$ para la comparación de la diferencia de medias entre donador y receptor) (Gráfica 4)



Gráfica 4. Deltas de la CrS y TFGe en donadores y receptores que comparten dos haplotipos. GComparación de las deltas (variación) de la CrS al año (A) y al final del seguimiento (C) y TFGe al año (B) y al final del seguimiento (D).

1.6. Hiperfiltración compensadora

Se calculó el porcentaje de aumento de la TFGe (hiperfiltración compensadora) posterior al procedimiento quirúrgico (transplante / nefrectomía) tanto en el receptor como en el donador mediante las siguientes ecuaciones:

$$\text{Receptor: } \frac{(\text{TFGe del receptor 1 mes pos transplante} \times 100)}{(\text{TFGe del donador pre nefrectomía})}$$

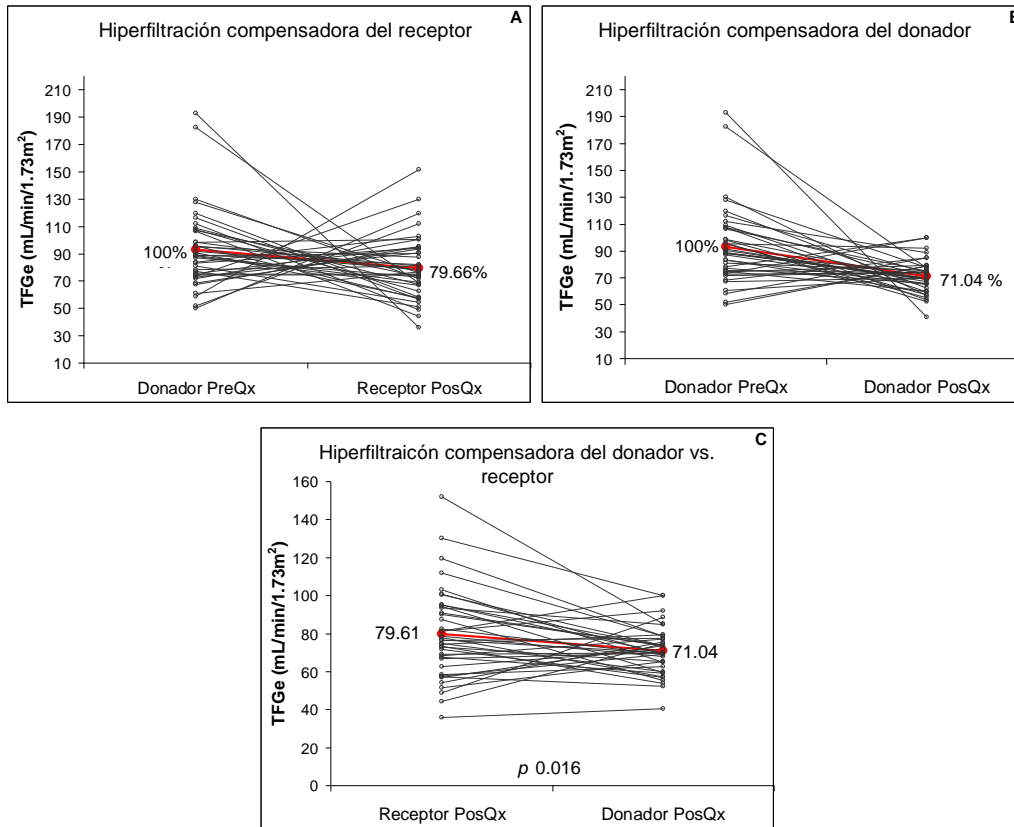
$$\text{Donador: } \frac{(\text{TFGe del donador 1 mes pos nefrectomía} \times 100)}{(\text{TFGe del donador pre nefrectomía})}$$

El comportamiento de la TFGe posterior al procedimiento quirúrgico mostró una tendencia al aumento por encima del 70% del valor basal en ambos grupos tomando como punto de referencia (100%) la TFGe del donador pre nefrectomía (Gráfica 5 A y B).

Tabla 4. Delta de medias del porcentaje de aumento de la TFGe (donador vs receptor)

Donador	Receptor	Delta D-R	p	IC (95%)	
				Superior	Inferior
71.05 ± 12.35	79.66 ± 23.50	-8.61 ± 21.65	0.016	1.688	15.538

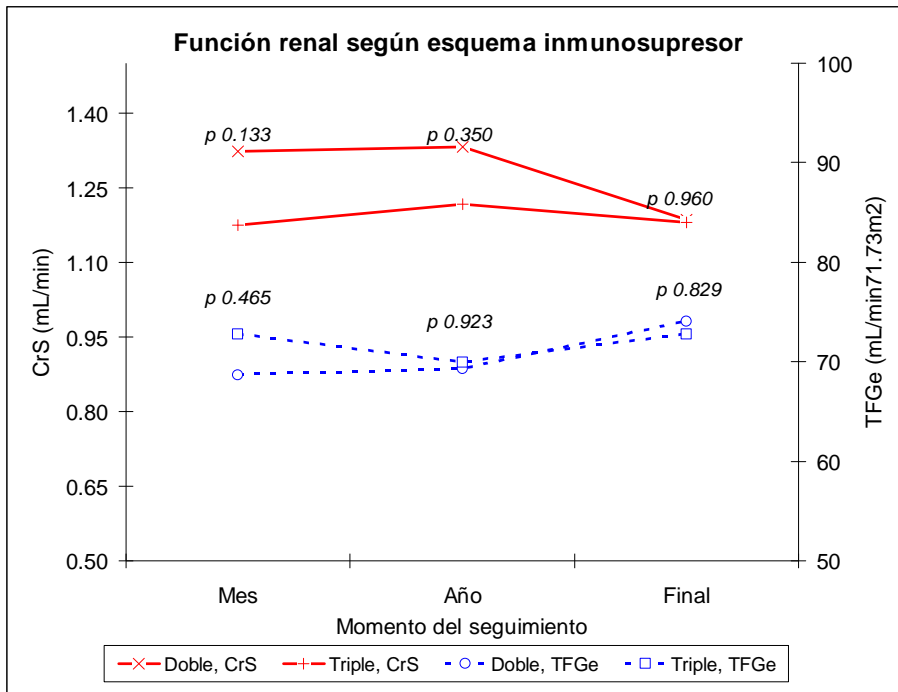
Contrario a lo esperado, el grado de hiperfiltración al mes pos procedimiento quirúrgico (expresado en porcentaje) no fue de la misma magnitud. Al comparar las medias del porcentaje de aumento de la TFGe de receptores *versus* donadores se observó mayor hiperfiltración en el primer grupo con una diferencia significativa (Gráfica 5C y Tabla 4)



Gráfica 5. Porcentaje de aumento en la TFGe al mes pos procedimiento quirúrgico (transplante / nefrectomía). A) La magnitud de la TFGe del receptor alcanzó el 79.66% del valor basal (pre quirúrgico). B) La magnitud de la TFGe del receptor alcanzó el 71.04% del valor basal (prequirúrgico). C) Comparación del porcentaje de hiperfiltración entre receptor y donador.

1.7. Impacto del esquema inmunosupresor

Tras agrupar a los receptores renales de acuerdo al tipo de esquema inmunosupresor (doble *versus* triple esquema), se procedió a comparar las medias de CrS y TFGe a lo largo del tiempo entre el grupo de receptores con doble esquema inmunosupresor *versus* aquellos con triple esquema sin encontrar diferencia significativa. (Gráfica 6)



Gráfica 6. Función renal del receptor según esquema inmunosupresor. El comportamiento de la CrS y TFGe a lo largo del seguimiento fue el mismo entre los dos subgrupos de receptores.

Se realizó un subanálisis para buscar diferencia en la evolución de la CrS y TFGe entre los receptores de transplante renal con triple

esquema inmunosupresor y sus respectivos donadores encontrando variaciones semejantes sin una diferencia significativa. (Tabla 5)

Tabla 5. Comparación de las medias de CrS y TFGe entre el subgrupo de donadores y receptores renales con triple esquema inmunosupresor. (n = 15)

CrS media	Receptor	Donador	p
Mes	1.17 ± 0.25	1.22 ± 0.18	0.48
Año	1.22 ± 0.29	1.15 ± 0.16	0.39
Final	1.18 ± 0.34	1.10 ± 0.14	0.30
TFGe media			
Mes	72.78 ± 15.16	63.01 ± 15.02	0.02
Año	69.94 ± 16.22	66.82 ± 15.04	0.58
Final	72.72 ± 19.26	68.05 ± 12.88	0.39

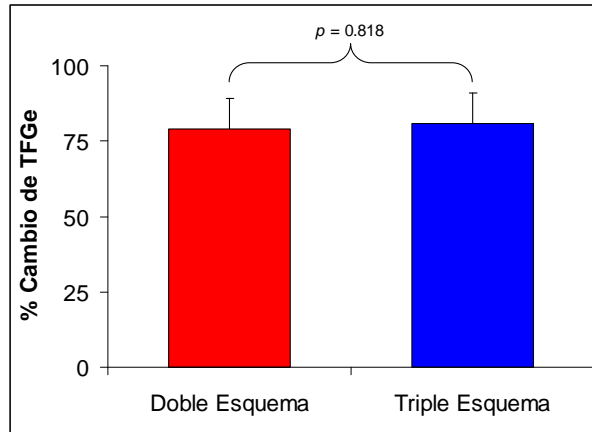
El mismo resultado se obtuvo al comparar la CrS y TFGe de los receptores de transplante renal con doble esquema de inmunosupresión y sus respectivos donadores. (Tabla 6)

Tabla 6. Comparación de las medias de CrS y TFGe entre el subgrupo de receptores con doble esquema inmunosupresor(N=25) y sus donadores.

CrS media	Receptor	Donador	p
Mes	1.32 ± 0.32	1.27 ± 0.23	0.48
Año	1.33 ± 0.41	1.29 ± 0.33	0.64
Final	1.19 ± 0.40	1.03 ± 0.20	0.11
TFGe media			
Mes	68.62 ± 18.31	65.84 ± 21.55	0.49
Año	69.32 ± 20.93	67.98 ± 31.90	0.80
Final	74.05 ± 18.41	76.72 ± 19.55	0.61

Se investigó el efecto del esquema inmunosupresor sobre la hiperfiltración presente al mes pos procedimiento quirúrgico. Al

comparar las medias de los porcentajes de cambio de la TFGe en el receptor no se encontró diferencia significativa entre aquellos con doble versus triple esquema. (Gráfica 7)



Gráfica 7. Comparación de la variación de la TFGe entre receptores renales con doble *versus* triple esquema.

La variación (deltas, Δ) de la CrS y TFGe no fue significativa al comparar dichos valores receptores con doble *versus* triple esquema inmunosupresor. (Tabla 7)

Tabla 7. Comparación de las deltas de CrS y TFGe entre los receptores de acuerdo al tipo de esquema inmunosupresor (doble versus triple).

	Doble	Triple	<i>p</i>	IC (95%)	
				Superior	Inferior
Δ CrSr, (mes – año)*	-0.01 \pm 0.42	-0.04 \pm 0.15	0.769	-0.194	0.260
Δ CrSr, (mes – final)	0.14 \pm 0.36	0.00 \pm 0.28	0.201	-0.079	0.364
Δ TFGe r, (mes – año)	-0.69 \pm 20.38	2.84 \pm 9.66	0.533	-14.925	7.850
Δ TFGe r, (mes – final)	-5.42 \pm 20.86	0.06 \pm 16.50	0.391	-18.291	7.316

1.8. Efecto del género en la donación – recepción de injerto renal

Se analizó la evolución de la función renal (CrS y TFGe) tras clasificar las parejas de transplante renal en dos grupos, 1) receptor masculino, donador femenino (considerado en desventaja por la masa renal donada) y 2) resto de las parejas.

La media de CrS del grupo 1 (receptor masculino, donador femenino) se mantuvo por encima de la media del grupo 2 con diferencia significativa al mes, al año y al final del seguimiento. El mismo comportamiento se observó en la TFGe aunque sólo hubo significado estadístico al año pos transplante. (Tabla 8 y Gráfica 8)

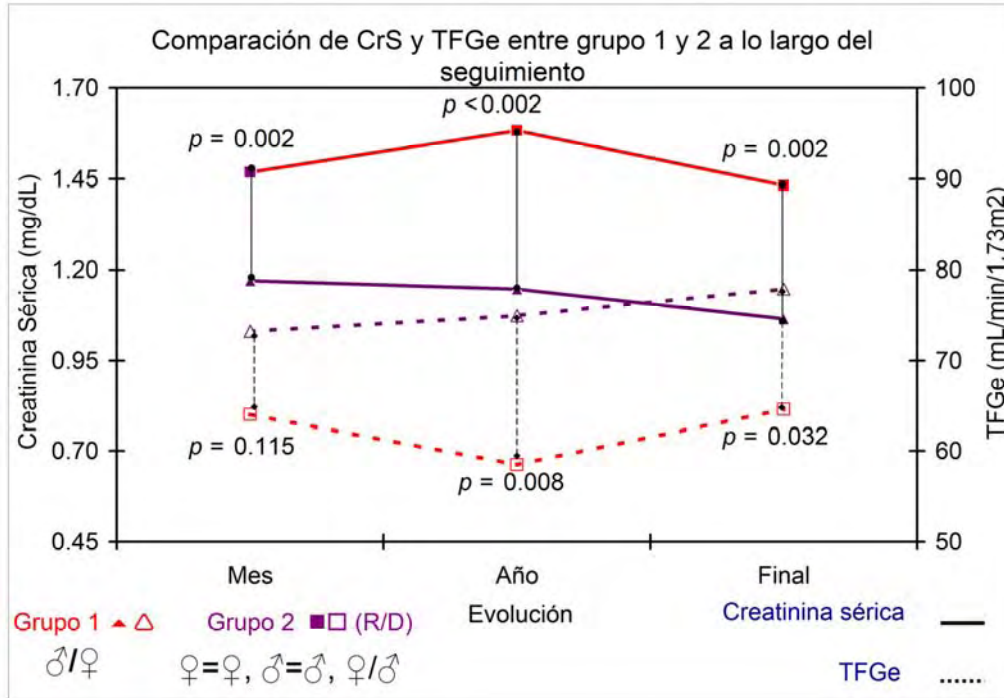
Tabla 8. Comparación de medias de CrS y TFGe. Grupo 1 vs. Grupo 2.

	Grupo 1 (n =13)	Grupo 2 (n = 27)	p
CrS mes	1.47 ± 0.28	1.17 ± 0.26	0.0022
CrS año	1.58 ± 0.38	1.15 ± 0.28	0.0002
CrS final	1.43 ± 0.43	1.06 ± 0.29	0.0025
TFGe mes	64.02 ± 14.66	73.15 ± 17.67	0.1152
TFGe año	58.45 ± 11.72	74.90 ± 19.78	0.0088
TFGe final	64.61 ± 19.34	77.85 ± 16.78	0.0320

En vista del efecto observado del género sobre la función del injerto se decidió reagrupar a las parejas de transplante renal de acuerdo a la concordancia de éste en 3 grupos: a (receptor y donador de géneros iguales), b (receptor femenino, donador masculino) y c (receptor

masculino, donador femenino). El número total de parejas fue de 21, 6 y 13 para los grupos a, b y c, respectivamente.

Cabe mencionar que el grupo C se consideró como un grupo en “desventaja” debido al posible efecto de la masa renal donada (donador femenino) en proporción al receptor (género masculino).



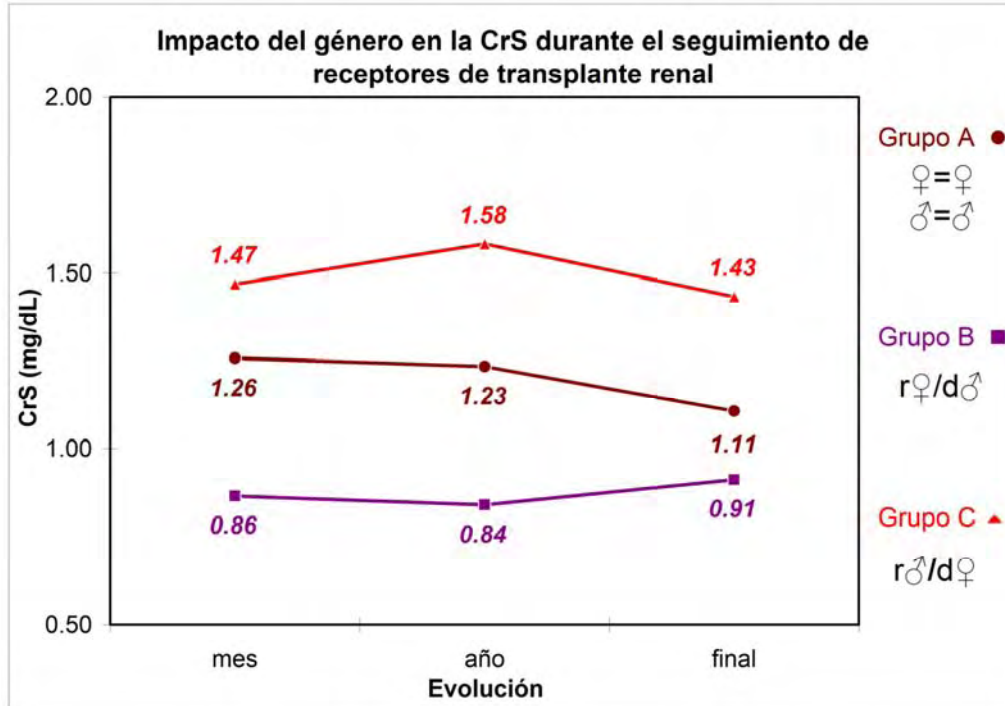
Gráfica 8. Comparación de las medias de CrS y TFGe entre Grupo 1 (receptor masculino, donador femenino) y Grupo 2 (resto de combinaciones) a lo largo del seguimiento.

Se evaluó en los tres grupos el comportamiento de la CrS, la cual tuvo una mayor elevación en el grupo de riesgo o “C” (receptor masculino, donador femenino) en comparación con los otros dos (A y B). Este

comportamiento se mantuvo a lo largo del seguimiento ($p < 0.005$, ANOVA, grupo C *versus* A y B, Tabla 9, Gráfica 9). Contrariamente, la CrS en el grupo B se mantuvo en el nivel más inferior durante todo el seguimiento aunque, al final de éste, no hubo diferencia con el grupo A ($p < 0.005$, ANOVA, grupo B *versus* A y C, Tabla 9, Gráfica 9).

Tabla 9. Comparaciones múltiples de diferencia de medias de CrS y TFGe al mes entre los grupos A, B y C. durante el mes, año y final del seguimiento.

Grupos				Diferencia de medias (IC 95%)	p
CrS	Mes	B	vs. A	-0.3948 (-0.6670 a -0.1225)	0.0025
		C	vs. A	0.2111 (0.0036 a 0.4187)	0.0450
		C	vs. B	0.6059 (0.3156 a 0.8962)	0.0000
	Año	B	vs. A	-0.3964 (-0.7273 a -0.0656)	0.0142
		C	vs. A	0.3491 (0.0969 a 0.6013)	0.0040
		C	vs. B	0.7455 (0.3928 a 1.0982)	0.0000
	Final	B	vs. A	-0.1971 (-0.5858 a 0.1916)	0.6340
		C	vs. A	0.3252 (0.0288 a 0.6215)	0.0274
		C	vs. B	0.5223 (0.1079 a 0.9367)	0.0094
TFGe	Mes	B	vs. A	17.6171 (-0.7349 a 35.9691)	0.0635
		C	vs. A	-5.2146 (-19.2055 a 8.7763)	1.0000
		C	vs. B	-22.8316 (-42.3983 a -3.2650)	0.0175
	Año	B	vs. A	19.9980 (0.9569 a 39.0391)	0.0368
		C	vs. A	-12.0076 (-26.5238 a 2.5086)	0.1352
		C	vs. B	-32.0056 (-52.3069 a -11.7043)	0.0010
	Final	B	vs. A	6.0890 (-14.4927 a 26.6708)	1.0000
		C	vs. A	-11.8947 (-27.5855 a 3.7961)	0.1953
		C	vs. B	-17.9838 (-39.9278 a 3.9602)	0.1409

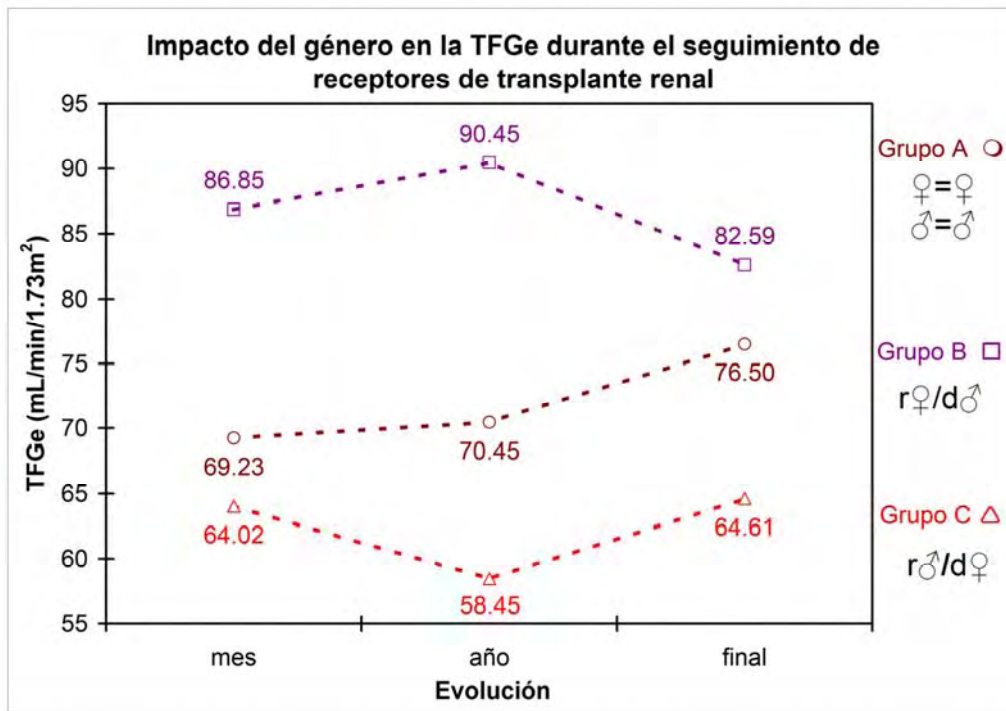


Gráfica 9. Comparación de la CrS lo largo del seguimiento tras dividir a las parejas de trasplante renal en subgrupos de acuerdo al género del donador y receptor.

Si bien, el comportamiento de la TFGe a lo largo del seguimiento mantuvo un comportamiento semejante a la CrS la comparación entre los grupos no arrojó diferencia significativa, la excepción fue la comparación del grupo C (considerado en desventaja) *versus* B al mes y año pos procedimiento quirúrgico sin embargo, ésta tendencia no se mantuvo al final del seguimiento. (Tabla 9 y Gráfica 10)

Al evaluar el grado de hiperfiltración compensadora en los donadores agrupados de acuerdo a la concordancia de género (grupos A, B y C)

se observó que el incremento de menor magnitud (hiperfiltración compensadora disminuida) correspondió al grupo C (en desventaja). El análisis sólo mostró diferencia significativa entre las parejas de receptores masculinos / donadores femeninos y el resto del grupo ($p = 0.002$) al comparar las medias de hiperfiltración, lo cual sugiere el posible efecto de la masa renal del donador sobre el receptor en la TFGe. (Tabla 10 y Gráfica 11)



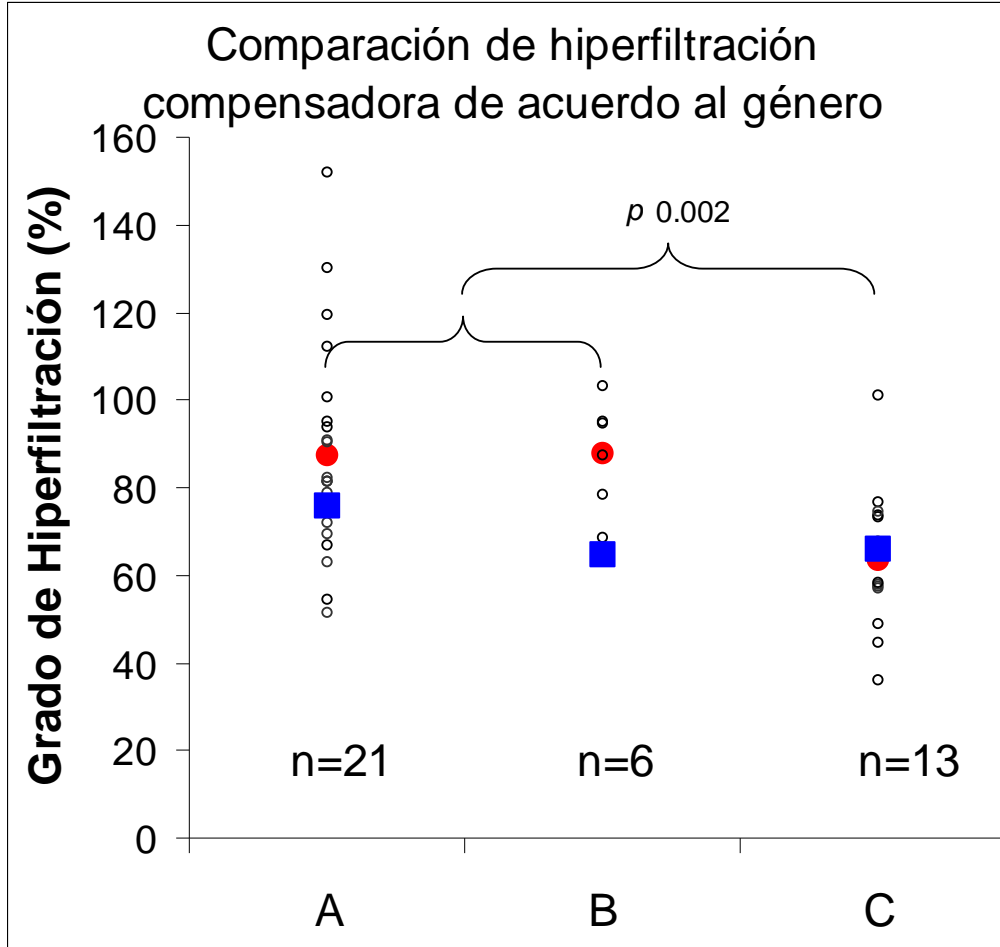
Gráfica 10. Comparación de la TFGe a lo largo del seguimiento tras dividir a las parejas de trasplante en subgrupos de acuerdo al género del donador y receptor.

Al comparar las diferencias (deltas) de hiperfiltración se encontró una variación significativa entre los grupos C y B, es decir, los injertos renales de donador femenino muestran una menor hiperfiltración al se implantados en un receptor masculino en comparación al comportamiento del injerto renal de donador masculino en un receptor del género femenino. (Tabla 10)

Tabla 10. Comparación de medias de la hiperfiltración del receptor

Variable dependiente	Grupos		Diferencia de medias (IC 95%)	p
Hiperfiltración del receptor	B	vs. A	0.321 (-24.200 a 24.843)	1.000
	C	vs. A	-23.843 (-42.538 a -5.149)	0.008
	C	vs. B	-24.164 (-50.309 a 1.980)	0.078
Delta de la hiperfiltración (donador – receptor)	B	vs. A	-11.506 (-35.082 a 12.069)	0.686
	C	vs. A	14.011 (-3.962 a 31.984)	0.175
	C	vs. B	25.517 (0.382 a 50.653)	0.046

En la gráfica 11 se muestra la hiperfiltración compensadora en todos los receptores agrupados por concordancia de género (A, B y C). El porcentaje de incremento de la TFGe en los grupos A y B fue semejante en tanto que aquellos del grupo C tuvieron el incremento de la TFGe de menor magnitud.



Gráfica 11. Comparación del grado de hiperfiltración compensadora de acuerdo a la concordancia de género entre donador y receptor. En rojo se muestra la media del porcentaje de incremento de la TFGe del receptor y en azul la media del donador.

VIII. Discusión

En el supuesto de que los eventos inmunológicos se encuentran controlados en parejas de transplante renal que comparten dos haplotipos sin historia de rechazo agudo, la función renal del receptor se mantendrá en rangos semejantes a los de su donador a lo largo del tiempo. En otras palabras, la población que reúne estas características representa el modelo adecuado para evaluar los factores no inmunológicos que repercuten sobre la función del injerto renal.

Los resultados de este estudio demuestran que los receptores de transplante renal de donadores vivos con quienes comparten dos haplotipos mantienen niveles de CrS y TFGe semejantes a los de su contraparte a lo largo del seguimiento (Resultados, grafica 4). Este mismo comportamiento se ha observado en otras cohortes de las mismas características.⁶²

Acorde con lo descrito en la literatura, en ambos grupos se demostró el fenómeno de hiperfiltración compensadora que representa la variación de la TFG en porcentaje posterior al procedimiento quirúrgico (transplante / nefrectomía simple).^{56, 57, 62, 63} Es de llamar la atención, que en este caso la hipertrofia no fue idéntica en ambos grupos. Contrariamente a lo reportado en la literatura, nuestro grupo de estudio

encontró un incremento de la TFGe de mayor magnitud en los receptores con significado estadístico. (Resultados, grafica 5)

En virtud del periodo de seguimiento de nuestra cohorte, un porcentaje importante de la población estudiada (43%) se transplantó antes de la introducción los ICN's como parte del esquema inmunosupresor, lo que permitió su comparación con aquellos transplantados en quienes se inició triple esquema inmunosupresor.

En la actualidad no existe duda acerca de la toxicidad renal de los ICN.^{53,65,67} Nankivell en 2003 demostró que los efectos deletéreos de éste grupo de fármacos se manifestaban ya a los tres meses pos trasplante.⁶⁷ Igualmente, modelos experimentales de nefrectomía unilateral en rata muestran la misma influencia deletérea de la ciclosporina A sobre la hiperfiltración compensadora.^{64, 68} Cairns y colaboradores demostraron la capacidad de la ciclosporina de abolir la respuesta de hiperfiltración desencadenada tras la infusión de aminoácidos en 9 receptores de trasplante renal recibiendo éste fármaco.⁶⁹ Sin embargo, en nuestra población no se observó diferencia alguna tras comparar la evolución de la CrS y TFGe entre los grupos con y sin ICN dentro del esquema inmunosupresor. (Resultados, grafica 6) El mismo comportamiento se observó al comparar la hiperfiltración compensadora del grupo tratado con ICN *versus* el grupo sin ICN. (Resultados, grafica 7) De manera similar Kandaswamy y

colaboradores encontraron un subgrupo de pacientes que mantuvieron valores de creatinina sérica estables a pesar de haber estado bajo tratamiento con cyclosporina por un periodo de 20 años o más; en tal grupo, sólo el 9.4% desarrolló NCI. Los autores atribuyen esto en gran medida a un esquema de reducción en la dosis de cyclosporina.⁶⁶

Tanto en el donador como en el receptor, el aumento de la TFGe mayor al 50% del valor de ambos riñones del primero, indica claramente un estado de hiperfiltración. Desde hace más de 10 años, Brenner especuló sobre el probable efecto deletéreo de este estado de hiperfiltración crónico principalmente cuando existe un número reducido de masa renal funcional.⁵⁵ Fue aquí donde se estableció una relación entre la “dosis de nefronas” y el desenlace a largo plazo del injerto renal. Este impacto se ha demostrado ya en diferentes estudios que hablan de un mejor desenlace a largo plazo cuando la dosis de nefronas es mayor.^{55, 59-61,63} En este contexto, nuestros resultados apoyan esta posibilidad. Como se muestra en la grafica 8 del apartado de resultados, el grupo 1 cuyo donador era de género masculino y receptor de género femenino mantuvo cifras de CrS más elevadas que el resto del grupo. Lo contrario sucedió con la TFGe. Al subdividir la población en tres grupos A,B y C, el grupo de “menor dosis de nefronas” o grupo “C” mantuvo los valores de CrS más elevados y la TFGe más baja. Como era de esperarse, el grupo de “mayor dosis de nefronas” mantuvo siempre una mejor función renal (cuantificada

mediante CrS y TFGe) en comparación con el resto del grupo. Sin embargo, las diferencias en la TFGe no alcanzaron significado estadístico, posiblemente por el reducido número de pacientes que resultaron en los grupos B y C (6 y 13 respectivamente) en comparación con el grupo A (21 pacientes).

Desde principios del siglo pasado autores como Walter⁷⁰ y más recientemente Nyengaard⁷¹ han descrito una relación entre en la masa renal y el peso corporal así como el número total de nefronas y el género. Aún en personas de géneros distintos pero con el mismo peso, el hombre tiende a tener un 20% más de nefronas⁵⁵. Así pues, la discordancia entre géneros observada en este estudio explica claramente no sólo el comportamiento de la Crs y la TFGe; sino también el menor grado de hiperfiltración alcanzada en aquellos receptores hombres de donadores mujeres; todo en función de la mayor masa muscular del receptor masculino y la menor masa renal del injerto proveniente del donador femenino.

Diversos autores han evaluado además del impacto del género del donador y receptor, el peso⁴² y la superficie corporal⁶⁰. Es aquí donde se encuentra un punto débil del presente estudio; ya que desafortunadamente no se registró el peso ni la talla tanto del receptor como del donador, impidiendo establecer una relación entre el peso,

superficie corporal total y género de ambos integrantes de la pareja y la evolución de la función renal.

Por otro lado, Velosa y colaboradores evaluaron la magnitud de la hipertrofia compensadora y el impacto de los ICN sobre ésta mediante la determinación de la TFG por depuración de inulina o Iotalamato.⁶² En comparación y por simplicidad, en este estudio se estimó la TFG mediante la fórmula de cuatro variables derivada del estudio MDRD teniendo en cuenta las desventajas que esto implica: 1) sobreestimación de éste valor en población sana, como son los donadores y 2) falta de validación en población transplantada.

Sería interesante evaluar en este grupo de pacientes no sólo la creatinina sérica, sino también el peso, la talla e incluso morfología renal; y estudiar la relación entre “dosis de nefronas” y el desarrollo proteinuria e hipertensión tanto en el receptor como en el donador así como la susceptibilidad al daño renal tras la exposición a inhibidores de calcineurina.

IX. Conclusiones

El presente trabajo apoya la teoría de la dosis de nefronas como un factor que influye en el grado de función que alcanza el injerto. Así pues, cuando se comparten dos haplotipos y no existe historia de rechazo agudo, el injerto renal es capaz de incrementar significativamente la TFG mediante un estado de hiperfiltración crónica manteniendo así una función semejante a la de su contraparte. Sin embargo, ésta respuesta puede ser insuficiente si la dosis de nefronas del injerto es menor a la requerida por el receptor.

De acuerdo a la teoría de la dosis de nefronas y los resultados aquí expuestos, al momento de seleccionar un potencial donador será conveniente tomar en cuenta el género de éste y del potencial receptor.

X. Bibliografía

1. US Renal Data System: USRDS 1996 Annual Data Report. Bethesda, MD, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, April 1996.
2. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jan;13 Suppl 1:S37-40.
3. Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. *BMJ.* 2006 Mar 11;332(7541):563-4.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. : *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
6. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP, Agodoa LY. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. : *Am J Kidney Dis.* 1998 Dec;32(6):992-9. (erratas en *Am J Kidney Dis* 2000 Jan;35(1):178.)
7. U.S. Renal Data System, USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2007.
8. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2644-8.
9. Ansell D, Feest T, eds. UK renal registry report 2004. Bristol: UK Renal Registry, 2004.
10. Cusumano AM, González Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Mar;3(2):594-600.
11. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J Am Soc Nephrol.* 2008 May;19(5):844-6.
12. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008 Apr 11;8:117.
13. RodríguezPIRULI-Iturbe B, Musser JM. The Current State of Poststreptococcal Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul 30. [Epub ahead of print]
14. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, Narayan KM, Williamson DF. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA.* 2005 Apr 20;293(15):1868-74.

15. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998 Sep;21(9):1414-31.
16. Weiner DE. Causes and consequences of chronic kidney disease: implications for managed health care. *J Manag Care Pharm*. 2007 Apr;13(3 Suppl):S1-9.
17. Coresh J, Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease is common: what do we do next? *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1122-5.
18. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, Collins AJ. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3736-41.
19. Danovitch, Gabriel M., Editor, *Handbook of Kidney Transplantation*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
20. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int*. 1985 Sep;28(3):526-34.
21. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jul;48 Suppl 1:S2-90.
22. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2010-9.
23. Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prütz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis*. 2004 Nov;44 (5 Suppl 2):16-21.
24. Collins AJ, *et al*: United States Renal Data System. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jan;45(1 Suppl 1):A5-7, S1-280.
25. Nolan CR. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov;16 Suppl 2:S120-7.
26. Sarnak MJ, *et al* ; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2154-69.
27. Pozzoni P, Pozzi M, Del Vecchio L, Locatelli F. Epidemiology and prevention of cardiovascular complication in chronic kidney disease patients. *Semin Nephrol*. 2004 Sep;24(5):417-22.
28. Locatelli F, Conte F, Marcelli D: The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity: the

- experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 13:1642–1644, 1998
29. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998 Aug 27;339(9):584-90.
 30. Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, Besarab A, Stehman-Breen C, Krishnan M, Bradbury BD. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):1077-83.
 31. Sayegh MH, Kaplan B, Renal Transplantation: Introduction *Semin Nephrol*. 2007 Jul;27(4):375-6.
 32. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
 33. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*. 2004 Oct;4(10):1662-8.
 34. The U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients. The 2007 OPTN / SRTR Annual Report: Transplant Data 1997-2006.
 35. Daugirdas
 36. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int*. 1992 May;41(5):1286-91.
 37. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakim RM. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int*. 1996 Aug;50(2):550-6.
 38. Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. : *N Engl J Med*. 1998 May 14;338(20):1428-37.
 39. Manley HJ. Disease progression and the application of evidence-based treatment guidelines diagnose it early: a case for screening and appropriate management. *J Manag Care Pharm*. 2007 Dec;13(9 Suppl D):S6-12.
 40. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16;355(20):2071-84.
 41. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int*. 2003 Feb;63(2):647-53.
 42. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jun;41(5 Suppl):11-7.
 43. Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 May;1(3):532-8.

44. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*. 1995 May 27;345(8961):1321-5.
45. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, Eigler FW, Heemann U, Pichlmayr R, Behrend M, Vanrenterghem Y, Donck J, van Hooff J, Christiaans M, Morales JM, Andres A, Johnson RW, Short C, Buchholz B, Rehmert N, Land W, Schleibner S, Forsythe JL, Talbot D, Pohanka E, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*. 1997 Aug 15;64(3):436-43.
46. Andrés A, Mazuecos A, García García-Doncel A. A disproportionately greater body weight of the recipient in regards to the donor causes chronic graft nephropathy. A study of paired kidneys. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;19 Suppl 3:iii21-5.
47. US Renal Data System: USRDS 2005 Annual Data Report. Bethesda, MD, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
48. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant*. 2004 Mar;4(3):378-83.
49. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):580-90.
50. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988-1996. *N Engl J Med*. 2000 Mar 2;342(9):605-12.
51. Matas AJ, Burke JF Jr, DeVault GA Jr, Monaco A, Pirsch JD. Chronic rejection. *J Am Soc Nephrol*. 1994 Feb;4(8 Suppl):S23-9.
52. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jan;10(1):167-81.
53. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. : *Semin Nephrol*. 2003 Sep;23(5):465-76
54. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):226-36. Epub 2007 Nov 14.
55. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol*. 1992 Aug;3(2):162-9.
56. Welsh CA, Wellen I, Taylor HC, Rosenthal A. Changes in renal function accompanying the hypertrophy of the remaining kidney after unilateral nephrectomy. *J Clin Invest*. 1944 Sep;23(5):750-4.
57. Fine L. The biology of renal hypertrophy. : *Kidney Int*. 1986 Mar;29(3):619-34.
58. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet*. 1992 Oct 3;340(8823):807-10.

59. Mackenzie HS, Tullius SG, Heemann UW, Azuma H, Rennke HG, Brenner BM, Tilney NL. Nephron supply is a major determinant of long-term renal allograft outcome in rats. *J Clin Invest.* 1994 Nov;94(5):2148-52.
60. Gaston RS, Hudson SL, Julian BA, Laskow DA, Deierhoi MH, Sanders CE, Phillips MG, Diethelm AG, Curtis JJ. Impact of donor/recipient size matching on outcomes in renal transplantation. *Transplantation.* 1996 Feb 15;61(3):383-8.
61. Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S. Fit and match hypothesis for kidney transplantation. *Transplantation.* 1996 Aug 27;62(4):441-5.
62. Velosa JA, Griffin MD, Larson TS, Gloor JM, Schwab TR, Sterioff S, Bergstralh EJ, Stegall MD. Can a transplanted living donor kidney function equivalently to its native partner? *Am J Transplant.* 2002 Mar;2(3):252-9.
63. Bohlin AB, Berg U. Renal functional adaptation of the adult kidney following transplantation to the child. *Kidney Int.* 1991 Jan;39(1):129-34.
64. Schurek HJ, Neumann KH, Jesinghaus WP, Aeikens B, Wonigeit K. Influence of cyclosporine A on adaptive hypertrophy after unilateral nephrectomy in the rat. *Clin Nephrol.* 1986;25 Suppl 1:S144-7.
65. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Mar;3 Suppl 2:S101-16.
66. Kandaswamy R, Humar A, Casingal V, Gillingham KJ, Ibrahim H, Matas AJ. Stable kidney function in the second decade after kidney transplantation while on cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation.* 2007 Mar 27;83(6):722-6.
67. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003 Dec 11;349(24):2326-33.
68. Churchill M, Kline R, Schwartz M, Bidani A, Churchill P. Kidney transplants in cyclosporine-treated Sprague-Dawley rats. *Transplantation.* 1990 Jan;49(1):8-13.
69. Cairns HS, Raval U, Neild GH. Failure of cyclosporine-treated renal allograft recipients to increase glomerular filtration rate following an amino acid infusion. *Transplantation.* 1988 Jul;46(1):79-82.
70. Walter F, Addis T. Organ Work and Organ Weight. *J Exp Med.* 1939 Mar;69(3):467-96.
71. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec.* 1992 Feb;232(2):194-201.

XI. Anexos

PACIENTES POST-TRANSPLANTADOS HLA IDÉNTICO										
Datos del receptor:										
Nombre _____			Edad _____		Registro _____					
Causa de IRCT _____			No Transplante _____							
Tipo de TS: Ninguna			HD		DPCA		Ambas			
			Tiempo de TS: _____							
Comorbilidades:										
DM		HTA		CI		ICC		Dislipidemia		
Urolitiasis		Otros _____						LEG		
Datos del Trasplante:										
Fecha trasplante _____				Estatus CMV _____						
INMUNOSUPRESIÓN										
Inducción SI		NO		Basi		Dacli 1		Dacli 2		
								Mantenimiento _____		
Cambió Mantenimiento		SI		NO		Porqué _____				
Rechazos Agudos: SI		NO		No de rechazos _____						
Fecha Rechazo		Tipo de rechazo (# BRP)		Tratamiento _____						
Rechazo Crónico: SI		NO		Biopsia SI		NO		#BRP _____		
Tipo de Rechazo (BANFF)		_____		Tiempo al diagnóstico del rechazo		_____				
Desenlaces:										
Pérdida del Injerto: SI		NO		Fecha: _____						
Causa de pérdida del injerto: _____										
Muerte del Paciente: SI		NO		Fecha: _____		Causa: _____				
Fecha de última consulta (vivos con injerto funcional)		_____		Última creatinina _____						
Hospitalizaciones: SI NO										
FECHA		CAUSA		No. _____		No. días				
_____		_____		_____		_____				
_____		_____		_____		_____				
Seguimiento receptor										
		Talla								
		3	6	12	24	36	48	50	62	Última consulta
Peso										
Cr										
BUN										
Alb										
Dep Cr recolección										
Proteinuria mg/día										
Niveles CsA/Tacro										
MMF/AZA										
Pdn										

Hoja 1 de recolección de datos del receptor

Datos del Donador:									
Edad Donador _____					Sexo donador _____				
Desarrollo de Comorbilidades postnefrectomía SI NO									
DM		Fecha _____			HTA Fecha _____		ICC Fecha _____		
Seguimiento donador Talla									
	preTR	1 me	1	2	3	4	5	6	Última consulta
Peso									
Cr									
BUN									
Alb									
Dep	Cr								
recolección									
Proteinuria									
mg/día									

Hoja 2 de recolección de datos del receptor

PACIENTES DONADORES 2 HLA

Nombre _____	Registro _____
Edad Donador _____	Sexo donador _____

Desarrollo de Comorbilidades postnefrectomía	SI	NO
DM Fecha _____	HTA Fecha _____	ICC Fecha _____
Muerte del Paciente: SI NO Fecha: _____	Causa: _____	
Fecha de última consulta (vivos con seguimiento) _____	Última creatinina _____	

Seguimiento donador		Talla						Última consulta	
	preTR	1 me	1	2	3	4	5	6	
Peso									
Cr									
BUN									
Alb									
Dep Cr recolección									
Proteinuria mg/día									

Hoja de recolección de datos del donador