



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

**IMPACTO CLÍNICO DE LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO EN
PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE URGENCIAS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. SERGIO ALFONSO LEYVA CAMPILLO

ASESORES DE TESIS:

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 de Enseñanza INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullas Herrero
Jefe de Departamento de Medicina Interna INCMNSZ

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro
Tutor de Tesis e integrante del Departamento de Nefrología y
Metabolismo Mineral INCMNSZ

Dr. Sergio Alfonso Leyva Campillo
Residente de Medicina Interna



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS

**IMPACTO CLÍNICO DE LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO EN
PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE URGENCIAS**

MÉXICO, D.F.

2011

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.	6
MARCO TEÓRICO	7
JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
OBJETIVOS	18
PACIENTES Y MÉTODOS	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXO	33

RESUMEN

Antecedentes: La disfunción del injerto (Disf) en pacientes con trasplante renal es una complicación frecuente y es necesario que cada centro identifique las causas de Disf en esta población que acude a un servicio de urgencias.

Objetivos: Conocer la incidencia y causas de hospitalización por episodios de Disf en pacientes con trasplante renal, así como su impacto clínico sobre el injerto renal a corto y mediano plazo

Material y Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes receptores de trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de enero del 2000 a diciembre del 2005. Se definió Disf como cualquier incremento superior al 20% de la creatinina sérica respecto a su basal. Se utilizó estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de las variables.

Resultados: Se analizaron 209 trasplantes de 226 realizados (92.4%). La edad promedio de la población fue de 32.2 ± 11.4 años. La media de seguimiento fue de 44.3 ± 20.2 meses. Se documentaron 86 episodios de Disf en 65 pacientes, con una tasa de incidencia de 0.3 episodios por 1000 días de trasplante. Las causas principales de los episodios de Disf fueron: deshidratación (43%), sepsis grave (19.8%), rechazo agudo (17.4%) y nefropatía obstructiva (7%). Los que presentaron Disf temprana (< 1mes), la principal etiología fue el rechazo agudo; en Disf intermedia (1-12 meses) y tardía (> 12 meses) la deshidratación y la sepsis grave fueron las principales etiologías.

Los factores de riesgos para Disf fueron: género masculino RR 1.5 (IC95% 1.0–2.3), hiperuricemia RR 3.2 (IC95% 1.1 – 9.7) y antecedente de rechazo agudo, RR 2.2 (IC95% 1.1-4.3). El pronóstico de los episodios fue bueno con retorno de creatinina sérica a cifras basales y escasas complicaciones; 3 episodios de Disf ameritaron hemodiálisis y 3 pacientes tuvieron pérdida del injerto durante la hospitalización. Hubo más pérdidas del injerto al final de seguimiento en pacientes con Disf aunque no hubo significancia estadística.

Conclusiones: La incidencia de pacientes con Disf fue de 0.3 episodios por 1000 días trasplante. Las principales causas de Disf fueron: deshidratación, sepsis grave y rechazo agudo. A corto plazo 3 pacientes tuvieron pérdida del injerto y no se registraron muertes durante la estancia hospitalaria, mientras que a largo plazo no se observó un impacto negativo de la Disf en función renal y desarrollo de nefropatía crónica.

INTRODUCCIÓN

Debido a los avances importantes ocurridos en los últimos 10 años en los programas de trasplante a nivel mundial, en los servicios de urgencias es cada vez más común la presencia de pacientes receptores de trasplante renal; cada vez se realizan trasplantes en pacientes de mayor edad y con comorbilidades importantes^{1,2}, además desde la introducción de la ciclosporina y más recientemente tacrolimus, este uso de medicamentos inmunosupresores más potentes ha generado una menor incidencia de rechazo agudo pero a su vez incrementa la probabilidad de infecciones y otros efectos adversos relacionados con su uso, principalmente su nefrotoxicidad intrínseca³.

El paciente receptor de trasplante renal es, en muchos sentidos, un reto para los médicos encargados del servicio de urgencias, el espectro de complicaciones que puede presentar difiere del resto de la población, inclusive varían dependiendo del tiempo que ha transcurrido desde que fue realizado el trasplante, los hallazgos clínicos se encuentran muchas veces enmascarados por el uso de inmunosupresores, los medicamentos utilizados generan numerosos efectos adversos que pueden no ser reconocidos, además de que cuentan con un número importante de interacciones medicamentosas⁴.

Disfunción aguda y crónica agudizada del injerto en el receptor de trasplante renal se define como el incremento abrupto y sostenido del 20% en el valor de creatinina sérica (CrS) respecto al basal.

Muchas de las etiologías de disfunción aguda del injerto pueden ser identificadas y tratadas sin necesidad de hospitalizar al paciente, esto depende en gran medida de las condiciones generales del paciente, de la causa probable y los resultados de laboratorio en el abordaje inicial al momento de la falla renal aguda. En general, se tiene la creencia que el paciente que es hospitalizado en urgencias es porque se encuentra más grave, tiene mayor deterioro de función renal, más comorbilidades o requiere de apoyo diagnóstico y terapéutico.

MARCO TEÓRICO

Las causas de disfunción del injerto son múltiples y para motivos de su estudio pueden agruparse de acuerdo al periodo postrasplante en que ocurren más frecuentemente. Es evidente que hay cierta superposición en las causas de la disfunción del injerto en los diversos periodos. Para motivos de este estudio se excluyeron las causas de insuficiencia renal en el periodo post-trasplante inmediato (como función retardada del injerto) y se tomaron en cuenta etiologías que pueden ocurrir una vez que el paciente es egresado posterior al trasplante. A continuación se detallan las diversas etiologías que llevan a disfunción del injerto en los diversos periodos.

Tabla 1-1 muestra las causas de la disfunción del injerto el primer año postrasplante. Las causas de disfunción prerrenal y post-renal deben ser excluidas siempre como primer paso⁵.

TABLA 1-1 - Causas de la disfunción del aloinjerto en el primer año

Prerrenal

Hipovolemia / hipotensión
Trombosis de los vasos renales
Drogas: IECA, AINES
Sepsis
Estenosis de la arteria del injerto renal

Intrarrenal

Necrosis tubular aguda
Rechazo agudo
Nefrotoxicidad aguda por ICN
Microangiopatía trombótica
Recurrencia de la enfermedad primaria
Pielonefritis aguda
Nefritis intersticial aguda

Postrenal

Obstrucción del tracto urinario

IECA= inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, AINE= antiinflamatorios no esteroideos; ICN, inhibidores de calcineurina.

Período Temprano después del trasplante (alta hospitalaria - primer mes)

Disfunción Prerenal

Hipovolemia y Drogas

Hipovolemia se puede desarrollar secundaria a disminución de ingesta de líquidos o incremento de las pérdidas tanto renales como extrarrenales (vómito, diarrea, fiebre, etc.). La diarrea es un efecto adverso común de MMF más la combinación de tacrolimus. Los pacientes acostumbrados a la restricción de líquidos en diálisis pueden tener dificultades para mantener una ingesta adecuada de líquidos. IECA y AINES (por sus efectos en la vasculatura renal) se debe evitar en este período postrasplante debido al riesgo de insuficiencia prerenal funcional, este riesgo es probablemente mayor por los efectos vasoconstrictores renales de ICN⁶.

Trombosis de los vasos renales

La trombosis de la arteria o la vena renal por lo general se produce en las primeras 72 horas, pero puede presentarse hasta 10 semanas posterior al trasplante. Es la causa más común de pérdida del injerto en la primera semana. Aunque la técnica quirúrgica deficiente es un factor en algunos casos, existe ahora un mayor reconocimiento del papel de los estados de hipercoagulabilidad.⁷

Siempre se debe buscar historia de tromboembolismo o múltiples trombosis de acceso vascular inexplicables en la evaluación pretrasplante.

La trombosis de la arteria renal se presenta con inicio brusco de anuria e incremento rápido de la CrS, poco dolor o malestar mal localizado en la zona del injerto a diferencia de la trombosis de la vena renal en la que hay más dolor y hematuria además de anuria e incremento de CrS. El diagnóstico se confirma con ultrasonido doppler del injerto que

muestra la ausencia de flujo de sangre arterial o venosa. En estos casos se encuentra indicada la nefrectomía del injerto. Los esfuerzos deben encaminarse a prevención con adecuada hidratación, técnica quirúrgica meticulosa y anticoagulación en los pacientes que así lo ameriten.

Disfunción Intrarrenal

Rechazo agudo

La mayoría de los casos de rechazo agudo se producen en los primeros 6 meses, pero esta complicación puede ocurrir en cualquier momento. Con la mejora continua en la inmunosupresión, la incidencia de rechazo agudo continúa disminuyendo⁹.

Con las pautas de inmunosupresión actuales, los síntomas y signos de rechazo agudo rara vez se presentan, pero fiebre de bajo grado, oliguria, y dolor en la zona del injerto pueden ocurrir. Los estudios de imagen suelen ser anormales en el rechazo agudo, principalmente el aumento de resistencias en ultrasonido doppler, pero los cambios no son lo suficientemente específicos para excluir otras causas. El diagnóstico definitivo requiere biopsia.

Rechazo agudo celular

La clasificación de Banff es un esquema ampliamente utilizado para la clasificación del rechazo. Los hallazgos histológicos clásicos en rechazo celular agudo son: edema e infiltración de células mononucleares del intersticio, principalmente células T, algunos macrófagos y células plasmáticas, y tubulitis. La afección vascular (endotelialitis) refleja el rechazo más grave. El tratamiento inicial incluye un ciclo corto de corticoides a dosis altas. Por lo general, 12mg/kg al día de metilprednisolona vía intravenosa durante 3 a 5 días. Hay una tasa de respuesta del 60% al 70%. OKT3 y Timoglobulina debido al costo y toxicidad son generalmente reservados para los casos resistentes a los esteroides o cuando hay rechazo severo en la biopsia inicial.

Rechazo agudo por anticuerpos.

El rechazo agudo mediado por anticuerpos es cada vez más común como causa de disfunción del injerto y llega a ser el 12% a 37% de las biopsias con diagnóstico de rechazo agudo. Esto refleja mejoría en las herramientas de diagnóstico (en particular, de determinación de anticuerpos anti-HLA, inmunohistoquímica/inmunofluorescencia para C4d). El diagnóstico requiere disfunción del injerto y por lo menos dos de los siguientes:

- a) PMN en los capilares peritubulares o cambios similares a NTA
- b) Tinción positiva de los capilares peritubulares para C4d,
- c) Evidencia serológica de anticuerpos donador específico.

Su tratamiento incluye los siguientes: esteroides IV, plasmaféresis, inmunoglobulina o bortezomib y rituximab¹⁰.

Disfunción Post-Renal

Las causas post-renales siempre deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la disfunción del injerto. La mayoría de las complicaciones urológicas son secundarias a factores técnicos en el momento del trasplante y se manifiestan en el período postoperatorio mediato. Las principales etiologías son fugas de orina y obstrucciones de la vía urinaria, generalmente son identificadas mediante ultrasonido renal, aunque para determinar la causa pueden ser necesarios otros procedimientos endourológicos y de imagen. El tratamiento también será dirigido hacia la causa¹⁴.

Período Intermedio después del trasplante (1 a 12 meses)

Disfunción Prerenal

Estenosis de la arteria del injerto renal

La estenosis de la arteria del injerto renal puede surgir en cualquier momento después del trasplante. La incidencia varía ampliamente.¹⁶ Si la estenosis es mayor de 70% es una

estenosis funcionalmente significativa. La estenosis puede ocurrir en la porción del donante, del receptor, en la anastomosis o en la arteria ilíaca. Las causas incluyen trauma quirúrgico, aterosclerosis y, posiblemente, factores inmunológicos. La presentación clínica sugestiva de estenosis funcionalmente importante es hipertensión resistente, fluctuación en la CrS, especialmente con hipovolemia o uso de IECA/ARA2, enfermedad vascular periférica y soplo sobre el injerto ¹⁶.

El "estándar de oro" para el diagnóstico es la angiografía renal, pero esto es invasivo. La angiografía por resonancia magnética y el ultrasonido doppler son muy sensibles en el diagnóstico de estenosis de arteria del injerto renal y son las pruebas de detección adecuadas. Angio-RM tiene la ventaja de una mejor imagen de las arterias ilíacas y para identificar la anatomía antes de la angioplastia. Los casos leves suelen ser tratados de forma conservadora con antihipertensivos, pero la angioplastia percutánea (AP) ha sido el tratamiento de elección para los casos más graves. En la mayoría de las series, la AP fue técnicamente exitosa con pocas complicaciones mayores. La colocación de *stents* reduce la recurrencia. La reparación quirúrgica se reserva para los casos más graves, no susceptibles de AP / *stent*.

Sepsis

El paciente trasplantado se encuentra más susceptible a infecciones de mayor gravedad, la sepsis se caracteriza por la presencia de respuesta inflamatoria sistémica y activación de las cascadas fibrinolítica y de la coagulación. La sepsis puede causar disfunción del injerto por los siguientes mecanismos:

- Hipotensión sistémica que provoca isquemia renal.
- Vasoconstricción renal que debido a un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras provoca un descenso en el flujo sanguíneo renal.
- Infiltración de células inflamatorias en el riñón, las cuales causan daño local mediante la liberación de radicales de oxígeno, proteasas y citocinas.

- Disfunción de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico, lo que contribuye a trombosis intraglomerular⁸.

El tratamiento de esta entidad es multidisciplinario e incluye metas para mantener estabilidad hemodinámica, inicio de tratamiento antibiótico de amplio espectro e identificación y control del foco infeccioso. En pacientes trasplantados dependiendo de la gravedad puede estar indicada la suspensión temporal de inmunosupresores para permitir una mejor respuesta inmune contra el agente infeccioso.

Si la intensidad y duración de la patología pre-renal son suficientes pueden ocasionar **necrosis tubular aguda** (intrarrenal), de la que, el diagnóstico y tratamiento no difieren entre el paciente trasplantado y no trasplantado.

Pielonefritis aguda

Las infecciones del tracto urinario (ITU) pueden ocurrir en cualquier período, pero son más frecuentes los primeros meses después del trasplante, debido al uso de sondas, colocación de catéteres en vías urinarias y la inmunosupresión agresiva. El cuadro clínico incluye fiebre, dolor en el injerto y leucocitosis. El diagnóstico requiere urocultivo, pero el tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse inmediatamente. Los microorganismos más frecuentemente implicados son bacilos gramnegativos, estafilococos coagulasa-negativos y enterococos. La función renal suele regresar al basal rápidamente con la terapia antimicrobiana y la expansión de volumen⁶.

Nefrotoxicidad aguda por Inhibidor de calcineurina

El ICN, especialmente en dosis altas, causa una disminución aguda reversible del FG por vasoconstricción renal, sobre todo de la arteriola aferente. Esto se manifiesta clínicamente con disfunción de injerto, neurotoxicidad (temblor en reposo) y se confirma con la evidencia de niveles elevados de ICN en sangre (por ejemplo, ciclosporina > niveles 350 ng/mL o tacrolimus > 20 ng/ml). Debido a que la nefrotoxicidad aguda por ICN es

principalmente vasomotora, los cambios histológicos en este contexto se limitan a vacuolización isométrica de células tubulares, es importante realizar biopsia para no pasar por alto la presencia de rechazo agudo. La nefrotoxicidad aguda por ICN responde a la reducción de la dosis en 24 a 48 hrs con normalización de cifras de CrS⁶.

Disfunción Intrarrenal

Microangiopatía trombótica aguda (MTA)

TMA después del trasplante renal es una complicación rara pero grave.¹¹ Las causas incluyen ICN, OKT3, rechazo agudo mediado por anticuerpos, infecciones virales, tales como citomegalovirus (CMV) y la recurrencia de la enfermedad primaria. La presencia de la hepatitis C y anticuerpos anticardiolipina aumenta el riesgo.¹² El inicio es usualmente en el período post-trasplante mediato, pero puede iniciar en días y horas. Los hallazgos de laboratorio son aumento de CrS, DHL elevada, trombocitopenia, disminución de hemoglobina, esquistocitos y haptoglobinas bajas. Las características hematológicas de la MTA en estos pacientes pueden ser sutiles, y se pueden confundir con efectos adversos de inmunosupresores como timoglobulina o MMF. La biopsia del injerto renal muestra daño endotelial y, en casos severos, trombosis de los capilares glomerulares y las arteriolas. El pronóstico a corto-mediano plazo para el injerto es pobre. El diagnóstico precoz de MTA es esencial para salvar la función renal. No hay ensayos controlados de la terapia para MTA después del trasplante. Las medidas sugeridas son el cese de ICN y otros fármacos implicados, y el control de factores como la hipertensión arterial. El beneficio de plasmaféresis no es claro.

Nefritis intersticial aguda

Distinguir nefritis intersticial aguda y rechazo celular es muy difícil. De hecho, la patogénesis es similar en ambos casos, involucrando principalmente la inmunidad mediada por células. La fiebre y erupción cutánea después de la ingestión de un medicamento

nuevo orientan hacia la presencia de nefritis intersticial, sin embargo, es raro encontrarlas. La distinción por biopsia renal es el estándar de oro, sin embargo en algunos casos puede ser difícil de distinguir histológicamente. Tanto la nefritis intersticial aguda como el rechazo celular suelen responder a los esteroides, además, el fármaco sospechoso debe ser detenido. SMX-TMP es la droga que más frecuentemente causa nefritis intersticial en pacientes con trasplante renal⁶.

Periodo tardío después del trasplante (más de 12 meses)

Las causas y la evaluación de la disfunción tardía del injerto (> 6 meses post-trasplante), son muy similares a los de la disfunción temprana. La disfunción prerrenal puede ocurrir en cualquier momento y las causas son similares a las observadas con los riñones nativos, como sepsis, choque o los efectos hemodinámicos de IECA o AINE. La obstrucción del tracto urinario también debe considerarse en el diagnóstico diferencial. En este punto, las causas de obstrucción son similares a aquellos asociados con la enfermedad de riñón nativo, incluyendo litiasis renal, obstrucción del tracto urinario y cáncer. Obstrucción de la uretra debido a la infección por el virus BK también se ha descrito. Varias causas de la disfunción tardía del injerto se revisan con más detalle a continuación.

El rechazo agudo tardío

Con los protocolos actuales de inmunosupresión, el rechazo agudo es raro que después de los primeros 6 meses. Su presencia, se puede deber a inmunosupresión inadecuada o falta de apego del paciente¹⁵. La suspensión de esteroides o ICN por el médico, puede dar lugar a rechazo agudo tardío; por lo tanto, la CrS debe ser cuidadosamente monitorizada cuando estos fármacos se detienen. En general, el diagnóstico y tratamiento es el mismo que para el rechazo agudo temprano. Por desgracia, la respuesta completa es menor frecuente y existe evidencia de que el rechazo tardío tiene un impacto más negativo sobre la supervivencia del injerto de rechazo agudo temprano.

Recurrencia de la enfermedad primaria

Varias enfermedades renales pueden recurrir de forma temprana y causar disfunción aguda del injerto. Estas se pueden clasificar en tres grupos:

- 1) Glomerulonefritis (principalmente focal y segmentaria con factor circulante y GMN Membranoproliferativa tipo 2)
- 2) Las enfermedades metabólicas como la oxalosis primaria
- 3) Enfermedades sistémicas como el síndrome hemolítico-urémico / púrpura trombocitopénica trombótica (SHU / PTT).

La tasa de recurrencia de estas enfermedades es variable, en general, el diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia renal y el tratamiento tendrá que ser dirigido hacia la causa¹³.

Infección por poliomavirus

Los poliomavirus son virus de ADN, los más conocidos son el virus BK, el virus JC y el virus SV40. Muchos adultos sanos tienen evidencia serológica de exposición (por lo general subclínica). Durante los últimos 10 años, el virus BK ha sido cada vez más reconocido como una causa importante de disfunción y pérdida del injerto renal. Esto probablemente refleja un mayor reconocimiento y la notificación de la enfermedad, así como los efectos de inmunosupresión más potente con la incorporación de MMF y tacrolimus.

La replicación del virus BK, con desprendimiento de las células infectadas uroepiteliales (células señuelo) en la orina se produce en más de un tercio de los receptores de trasplante renal.¹⁷ Las características clínicas asociadas con infección por BK incluyen disfunción aguda del injerto, estenosis uretral y cistitis hemorrágica. La disfunción del injerto se debe generalmente a la nefritis intersticial, aunque la estenosis ureteral también puede ocasionarla.

El diagnóstico requiere biopsia del injerto¹⁷. La presencia de inclusiones intranucleares en células túbulares y positividad para el marcador SV40 por inmunohistoquímica llevan al diagnóstico.

El tratamiento más importante para la nefritis por virus BK es la reducción de la inmunosupresión. Otras terapias que se han reportado en series pequeñas incluyen cidofovir, leflunomida, a dosis bajas, IGIV y las fluoroquinolonas¹⁸.

Nefropatía Crónica del Injerto

Actualmente, la causa más importante de la disfunción del injerto después de los primeros 6 a 12 meses es la nefropatía crónica del injerto (NCI)¹⁹.

Después de muerte con injerto funcionante, la NCI es la causa más frecuente e importante de la pérdida del injerto a largo plazo. Halloran y sus colegas¹⁹ han definido la CAN como un "estado de deterioro de la función del injerto renal por lo menos 3 meses post-trasplante, independiente de rechazo agudo, toxicidad por drogas y entidades específicas recurrentes o *de novo*, con características típicas en la biopsia. "

Cambios histopatológicos se ven en el túbulo-intersticio, vasos y glomérulos. Estos cambios no son exclusivos de la NCI, pero incluyen: 1) atrofia y fibrosis túbulo-intersticial, 2) engrosamiento y fibrosis de la íntima, 3) glomerulopatía del trasplante (engrosamiento y doble contorno de las paredes capilares y aumento de matriz mesangial)²⁰. Es probable que cada una de estas manifestaciones histológicas refleje un mecanismo fisiopatológico de daño diferente, por lo que hasta la fecha no hay una estrategia de manejo definitiva para esta entidad, se ha intentado disminuir dosis de ICN o cambiar Azatioprina por mofetil micofenolato, sin embargo, no hay evidencia que esto mejore el pronóstico de estos pacientes que generalmente evolucionan hacia pérdida del injerto²¹.

JUSTIFICACIÓN

El instituto cuenta actualmente con una población aproximada de 450 receptores de trasplante renal activos en consulta externa, sin embargo, no se conocen con exactitud las causas por las cuales estos pacientes acuden a urgencias con disfunción del injerto, los factores de riesgo que podrían estar relacionados con la necesidad de hospitalización, los resultados a corto plazo y si la gravedad de estos episodios es suficiente para tener algún impacto en la presencia de rechazo crónico o función del injerto a largo plazo.

El conocimiento de las causas y características de los receptores de trasplante renal que acuden a urgencias con disfunción del injerto permitirán establecer estrategias para un diagnóstico y tratamiento más oportuno y en consecuencia poder disminuir la nefropatía crónica de injerto y la pérdida del mismo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las causas, características clínicas, de laboratorio y gabinete de los receptores de trasplante renal que acuden a urgencias con disfunción aguda o crónica agudizada del injerto?.

OBJETIVOS

GENERAL:

Conocer las causas de disfunción del injerto en receptores de trasplante renal que fueron trasplantados del 1º de Enero del 2000 al 31 de Diciembre de 2005 y acudieron al servicio de urgencias del INCMNSZ del 1º de Enero del 2000 al 31 de Diciembre de 2006.

ESPECÍFICOS:

1. Analizar las características clínicas, de laboratorio y gabinete de los pacientes con disfunción del injerto que acudieron al servicio de urgencias del INCMNSZ.
2. Identificar posibles factores de riesgo en receptores de trasplante renal para el desarrollo de disfunción del injerto en urgencias.
3. Identificar las causas más frecuentes de disfunción del injerto por periodo postrasplante (menos de 1 mes, de 1 a 12 meses y después del 12º meses), por tipo de disfunción (Prerrenal, intrarrenal y postrenal) y por etiología.
4. Conocer el desenlace de la disfunción del injerto en receptores de trasplante renal.
5. Conocer si el desarrollo de disfunción del injerto se relaciona con deterioro permanente de función renal, nefropatía crónica y pérdida del injerto

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: cohorte retrospectiva y observacional.

Universo de estudio: formado por pacientes trasplantados durante el 1º de Enero de 2000 al 31 de diciembre de 2005. Se seleccionaron los pacientes que acudieron del 1º de Enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006 al servicio de urgencias con disfunción aguda o crónica agudizada del injerto, definida como un incremento de CrS mayor al 20% con respecto a la basal. Se excluyó a los pacientes con retardo en la función del injerto y en los que la información necesaria no se encontró en el expediente.

Procedimientos: Se revisó la base de datos del departamento de Trasplantes y los expedientes del archivo general del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. La captura de información se llevó a cabo en hojas de recolección de datos diseñadas ex profeso. (Anexo 1).

El presente estudio se clasificó sin riesgo debido a que sólo se revisaron los expedientes de los pacientes. Como recursos materiales se necesitó de las hojas de recolección, que posteriormente se vació en una computadora utilizando el programa SPSS v15.0.

No se necesitó capacitación del personal ni tampoco ningún tipo de financiamiento.

Variables: a) Relacionadas con el paciente: edad, género, peso, talla, IMC, etiología de la IRCT, comorbilidades, CrS basal (definida como la CrS más baja de las últimas 3 consultas previas al episodio de disfunción), depuración basal calculada de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft y MDRD; b) Relacionadas con el trasplante: fecha de realización del trasplante, tipo de trasplante [trasplante renal de donador vivo relacionado (TRDVR), trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado (TRVER) o trasplante renal de donador fallecido (TRDF)], uso y tipo de terapia de inducción, grado de riesgo para CMV, haplotipos HLA compartidos, riesgo de CMV, tipo de inmunosupresión utilizada, antecedente de haber presentado rechazo agudo que no requirió admisión a urgencias (principalmente en pacientes estables en los cuales no hubo duda diagnóstica y que fueron tratados ambulatoriamente) en cualquier punto del seguimiento; c) Relacionadas con el evento(s) de disfunción del injerto: fecha del evento, periodo postrasplante, causa específica de disfunción, causa fisiopatológica de disfunción, realización de biopsia y su

resultado, tipo de disfunción, CrS al ingreso, otros medicamentos usados a su ingreso, fracción excretada de sodio, sedimento urinario, hallazgos del ultrasonido doppler, tiempo de estancia hospitalaria, presencia de complicaciones durante la hospitalización y su tipo, desenlace de disfunción, mortalidad y sus causas durante la hospitalización; y finalmente d) Relacionadas con desenlace del trasplante: CrS de la última consulta, desarrollo de rechazo crónico, tiempo a diagnóstico de rechazo crónico, pérdida del injerto y muerte.

Se tomaron como causas prerrenales: hipovolemia, sepsis, trombosis de vasos renales, IECAS, AINES, estenosis de arteria del injerto.

Causas Renales: rechazo agudo, necrosis tubular aguda, toxicidad por inhibidores de calcineurina, microangiopatía trombótica, recurrencia de enfermedad primaria, pielonefritis aguda, nefritis intersticial aguda, infección por CMV y virus BK, nefrotoxicidad por medicamentos.

Causas Post-Renales: obstrucción urinaria de cualquier causa.

Análisis Estadístico: Se utilizó estadística descriptiva acorde al tipo de variables. Se muestran frecuencias y proporciones para las variables categóricas, además se utilizó Chi cuadrada para comparación de grupos. Para las variables numéricas continuas se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para conocer su distribución, la cual tendió a la normalidad en todos los casos, por lo que se muestran como promedio y desviación estándar. Para la comparación de promedios de 2 muestras (Con Disf en urgencias Vs Sin Disf en urgencias), se empleó la t de Student no pareada. Para establecer riesgo se utilizó razón de momios con intervalos de confianza. Finalmente para todas las comparaciones se fijó el nivel de significancia menor a 0.05.

RESULTADOS

Se analizaron 209 trasplantes de 226 realizados (92.4%) del 1° de Enero del 2000 al 31 de Diciembre de 2005. La media de seguimiento fue de 44.3±20.2 meses.

Las características generales de la población se encuentran en *tabla 1*. El promedio de edad de la población fue de 32.1 años, el 56.9% fueron de género masculino, la causa de falla renal fue desconocida en el 60.3%, la GMN secundaria fue la segunda etiología con el 10.5% de los pacientes y la tercer causa fue la GMN primaria con 9.1%. La mayoría se encontraba en diálisis peritoneal (66%) previo al trasplante, la media de meses en terapia sustitutiva antes del trasplantes fue de 25.7 meses, el 65.5% de la población había recibido transfusiones previo al trasplante renal. Entre la población de Disf y No Disf, la única diferencia significativa fue el género masculino con más episodios de Disf en relación a las mujeres (66.2% Vs 52.8%, p=0.05).

Tabla 1. Características Generales de la Población				
Variable	Población Total n=209	DISF n=65	NO DISF n= 144	Valor de p
Edad	32.1 ± 11.4	32.4 ± 11.2	31.9 ± 11.6	NS
Masculino	119 (56.9%)	43 (66.2%)	76 (52.8%)	0.05
Peso	62 ± 11.7	62.9 ± 13.6	61.7 ± 10.8	NS
IMC	23.8 ± 3.5	23.7 ± 3.9	23.8 ± 3.4	NS
Soltero	113 (54.1%)	34 (52.3%)	79 (54.9%)	NS
Escolaridad Avanzada (≥Preparatoria)	141 (67.4%)	40 (61.5%)	101 (70.1%)	NS
Clasificación socioeconómica ≤ 3	161 (77.1%)	54 (83%)	107 (74.3%)	NS
Etiología IRCT				
Desconocida	126 (60.3%)	37 (56.9%)	89 (61.8%)	NS
GMN secundaria	22 (10.5%)	9 (13.8%)	13 (9%)	NS
GMN Primaria	19 (9.1%)	3 (4.6%)	16 (11.1%)	NS
Diabetes Mellitus	18 (8.6%)	8 (12.3%)	10 (6.9%)	NS
Congénita	12 (5.7%)	4 (6.2%)	8 (5.6%)	NS
Otras	9 (4.3%)	3 (4.6%)	6 (4.2%)	NS
Obstructiva	2 (1%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	NS
HAS	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	NS
Terapia Sustitutiva Previa				
Diálisis Peritoneal	138 (66%)	39 (60%)	99 (68.8%)	NS
Hemodiálisis	59 (28.2%)	22 (33.8%)	37 (25.7%)	NS
Prediálisis	12 (5.7%)	4 (6.2%)	8 (5.6%)	NS
Meses de Terapia Sustitutiva previos	25.7 ± 26	27.1 ± 26.7	25.1 ± 25	NS
Transfusiones previas al trasplante	137 (65.5%)	41 (63.1%)	96 (66.7%)	NS

La *Tabla 2* muestra características del trasplante, la mayoría TRDVR con el 73.7%, TRDF 16.7%, en el 53.6% receptor y donador compartían 1 HLA, el 58.4% recibió tratamiento de inducción con anticuerpos monoclonales Anti IL-2, el resto sólo recibió corticoesteroides, la mayoría (84.2%) con riesgo intermedio para CMV. En cuanto al uso inicial de inhibidor de calcineurina, prácticamente la mitad utilizaba ciclosporina y la otra mitad tacrolimus reflejando el periodo de transición en que se realizó el estudio.

Tabla 2. Características del trasplante					
Variable	Población General n= 209	DISF n=65	NO DISF n= 144	Valor de p	
Tipo de trasplante					
TRDVR	154 (73.7%)	45 (69.2%)	109 (75.7%)	NS	
TRDVNR	20 (9.6%)	4 (6.2%)	16 (11.1%)	NS	
TRDF	35 (16.7%)	16 (24.6%)	19 (13.2%)	NS	
HLA					
0	79 (37.8%)	24 (36.9%)	55 (38.2%)	NS	
1	112 (53.6%)	35 (53.8%)	77 (53.5%)	NS	
2	18 (8.6%)	6 (9.3%)	12 (8.3%)	NS	
Inducción con Anti IL-2	122 (58.4%)	33 (50.8%)	89 (61.8%)	NS	
Riesgo CMV					
Bajo	8 (3.8%)	4 (6.2%)	4 (2.8%)	NS	
Intermedio	176 (84.2%)	50 (76.9%)	126 (87.5%)	NS	
Alto	25 (12%)	11 (16.9%)	14 (9.7%)	NS	
Inhibidor de Calcineurina					
Ciclosporina	102 (48.8%)	35 (53.8%)	67 (46.5%)	NS	
Tacrolimus	104 (49.8%)	28 (43.1%)	76 (52.8%)	NS	
Sin ICN	3 (1.4%)	2 (3.1%)	1 (0.7%)	NS	
Creatinina basal (mg/dl)	1.22 ± 0.34	1.3 ± 0.33	1.19 ± 0.3	0.012	
MDRD basal (ml/min)	65.7 ± 16.5	63.2 ± 16.4	66.8 ± 16.4	NS	
Cockcroft basal (ml/min)	73.6 ± 19.4	70.4 ± 19.6	75 ± 19.2	0.05	
Comorbilidades Posttrasplante					
Hipertensión	123 (58.9%)	38 (58.5%)	85 (59%)	NS	
Dislipidemia	106 (50.7%)	32 (49.2%)	74 (51.4%)	NS	
Diabetes	28 (13.4%)	13 (20%)	15 (10.4%)	0.05	
Cardiovascular	20 (9.6%)	6 (9.2%)	14 (9.7%)	NS	
Hiperuricemia	14 (6.7%)	8 (12.3%)	6 (4.2%)	0.03	
Hepatopatía	3 (1.4%)	1 (1.5%)	2 (1.4%)	NS	
Neoplasias	2 (1%)	0	2 (1.4%)	NS	
Antecedente de Rechazo agudo		22 (27.5%)	21 (14.6%)	0.023	

La CrS basal fue diferente entre los dos grupos, siendo ligeramente más elevada en el grupo de Disf con p= 0.012, esto se reflejó en una diferencia en la depuración basal de creatinina calculada por Cockcroft-Gault entre los dos grupos, esta diferencia fue de 4.6 ml/min menor en pacientes que posteriormente tuvieron Disf p=0.05, no hubo diferencia

significativa en tasa de filtrado glomerular por MDRD. Las principales comorbilidades fueron HAS 58.9% y dislipidemia 50.7% sin diferencia entre grupos, diabetes en sólo 13.4% de la población, mostrando una mayor cantidad de diabéticos en el grupo de Disf (20% Vs 10.4%, p=0.05) y también mayor cantidad de pacientes con hiperuricemia en los pacientes con Disf (12.3% Vs 4.2%, p=0.03). Los pacientes con Disf tienen más antecedentes de haber presentado un episodio de rechazo agudo que no ameritó ser tratado en urgencias (27.5% vs 14.6%, p=0.023).

Se documentaron 86 episodios de hospitalización por Disf en 65 pacientes, con una tasa de incidencia de 0.3 episodios por 1000 días de trasplante. La estancia hospitalaria promedio fue de 6.9±13 días. Dieciséis de los pacientes (24.6%) que tuvieron Disf tuvieron más de un episodio.

Las causas de los episodios de IRA se describen en la tabla 3. Deshidratación (43%) y sepsis (19.8%) fueron las causas más frecuentes seguidas de rechazo agudo (17.4%), el resto de las causas fueron raras. Por tipo de falla renal la causa más frecuente fue la Prerrenal en el 69.7%, Intrarrenal en el 23.2% y Post-renal en el 7%.

Tabla 3. Etiología de los episodios de Disf	
Causa	n (%) n=86
Rechazo Agudo	15 (17.4%)
Toxicidad ICN	3 (3.5%)
NTA	2 (2.3%)
Sepsis	17 (19.8%)
Obstructiva	6 (7%)
Virus BK	1 (1.2%)
Nefropatía recurrente	1 (1.2%)
Nefropatía de Novo	1 (1.2%)
Estenosis vascular	3 (3.5%)
Deshidratación	37 (43%)
Tipo de Disf	
Prerrenal	57 (69.7%)
Renal	20 (23.2%)
Postrenal	6 (7%)

La tabla 4 muestra los resultados en relación al periodo postrasplante, nueve pacientes (10.5%) presentaron IRA en menos de 1 mes, cuya principal etiología fue el rechazo agudo

(44.4%); 36 pacientes (41.9%) con IRA entre los 1-12 meses y 41 pacientes (47.7%) con IRA después de 12 meses, en ambos casos la deshidratación y la sepsis grave fueron las principales etiologías, seguidas también por el rechazo agudo (13.9% y 14.6% el primer año y posterior al primer año postrasplante respectivamente).

Tabla 4. Periodo Postrasplante de Disf	
Tiempo	No (%) n = 86
Temprana (< 1 mes)	9 (10.5%)
Rechazo Agudo	4 (44.4%)
Deshidratación	3 (33.3%)
Sepsis	2 (22.2%)
Intermedia (1 - 12 meses)	36 (41.8%)
Deshidratación	14 (38.9%)
Sepsis	8 (22.2%)
Rechazo Agudo	5 (13.9%)
Toxicidad ICN	3 (8.3%)
Obstrucción	3 (8.3%)
Estenosis Vasculare	2 (5.6%)
NTA	1 (2.8%)
Tardía (> 12 meses)	41 (47.7%)
Deshidratación	20 (48.8%)
Sepsis	7 (17.1%)
Rechazo Agudo	6 (14.6%)
Obstrucción	3 (7.5%)
Estenosis Vasculare	1 (2.4%)
NTA	1 (2.4%)
Virus BK	1 (2.4%)
Nefropatía recurrente	1 (2.4%)
Nefropatía de novo	1 (2.4%)

Los resultados de los estudios iniciales de abordaje se encuentran en Tabla 5. Llama la atención que no hay disponible en el expediente los resultados de FeNa en el 24.4% de los pacientes, US Doppler en el 32.5% y sedimento urinario en el 54.6%. La información que aporta el sedimento urinario es baja ya que se encontró alterado sólo en 6 casos.

Tabla 5. Instrumentos de Abordaje de los episodios de Disf		
Variable		No (%) n=86
FeNa	<1	39 (45.3%)
	>1	26 (30.2%)
	No disponible	21 (24.4%)
Sedimento	Normal	33 (38.3%)
	Anormal	6 (6.9%)
	No disponible	47 (54.6%)
Ultrasonido Doppler	Normal	41 (47.7%)
	Rechazo	10 (11.6%)
	Dilatación	4 (4.6%)
	Estenosis	3 (3.4%)
	No se realizó	28 (32.5%)

Los riesgos estadísticamente significativos para presentar Disf se encuentran en la tabla 6, los principales son género masculino (RR 1.5, 1-2.3, p=0.05), hiperuricemia (RR 3.2, 1.1 – 9.7, p= 0.03) y antecedente de rechazo agudo (RR 2.2, 1.1 – 4.3, p=0.23), existió tendencia significativa pero con intervalo de confianza que cruza la unidad en el antecedente de recibir IL-2, Diabetes y CrS basal mayor a 1.25 mg/dL.

Tabla 6. RR de DISF		
Variable	RR (IC95%)	Valor de p
Género Masculino	1.5 (1 - 2.3)	0.05
Uso de Anti IL-2	1.5 (0.9 - 2.8)	0.05
Comorbilidad Diabetes	1.3 (0.9 - 1.9)	0.05
Comorbilidad Hiperuricemia	3.2 (1.1 - 9.7)	0.03
Cr. Basal \geq 1.25 mg/dl	1.7 (0.9 - 3.2)	0.04
Historia de Rechazo Agudo	2.2 (1.1 - 4.3)	0.023

El diagnóstico histológico de los 26 pacientes sometidos a biopsia renal (30 % de total de pacientes con Disf) se muestra en la tabla 7. El diagnóstico más frecuente fue rechazo agudo en 15, 4 biopsias normales y 3 con toxicidad por ICN.

Tabla 7. Resultados de Biopsia en pacientes con DISF

Resultado	No (%)
n= 26	
Rechazo agudo	15 (17.4%)
Toxicidad por ICN	3 (3.5%)
NTA	1 (1.2%)
Nefropatía de novo	1 (1.2%)
Nefropatía recurrente	1 (1.2%)
Nefropatía por BK	1 (1.2%)
Normal	4 (4.7%)

En tabla 8 se encuentran los desenlaces del episodio de Disf, en 75 episodios (87.2%) se observó un retorno en la CrS a cifras basales, mientras que solo 8 episodios (9.3%) tuvieron un deterioro permanente de la función renal; 3 episodios de Disf ameritaron hemodiálisis y 3 pacientes tuvieron pérdida del injerto durante la hospitalización, no hubo otro tipo de complicaciones significativas.

TABLA 8. Complicaciones y Desenlace del episodio de Disf

Días de Hospitalización	6.9±14
Complicaciones	5 (5.8%)
Infecciosas	1
Cardiovasculares	1
Terapia Sustitutiva	3
Desenlace	
Normalización	75 (87.2%)
Pérdida del Injerto	3 (3.5%)
Deterioro de función renal	8 (9.3%)
Muerte durante evento de DISF	0

En tabla 9 se muestran desenlaces hasta el 31 de diciembre de 2006, se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa en CrS entre ambos grupos (1.5 ± 0.5 vs 1.2 ± 0.4 mg/dL, $p=0.002$). No se observó diferencia estadísticamente significativa en desarrollo de rechazo crónico, que fue significativo durante el seguimiento, ocurriendo en cerca de la mitad de los pacientes en ambos grupos. La pérdida del injerto al final del seguimiento no fue estadísticamente significativa, sin embargo, fue de 7.7% en pacientes con Disf contra 2.8% en el grupo No Disf lo cual es clínicamente importante ya que el RR es 2.75 veces

más de perder el injerto en el primer grupo comparado con los pacientes no hospitalizados por Disf. En el seguimiento sólo hubo 3 defunciones, dos en el grupo de Disf, ambas debidas a causas cardiovasculares y una en el grupo de No Disf a causa de choque séptico, las tres defunciones fueron con injerto funcionante.

Tabla 9. Rechazo crónico/Pérdida del injerto al final del seguimiento			
Variable	DISF n=65	NO DISF n= 144	P
Rechazo Crónico	31 (47.7%)	69 (47.9%)	ns
Pérdida de Injerto	5 (7.7%)	4 (2.8%)	ns
Tiempo Trasplante/Rechazo Crónico (días)	640±447	689±461	ns
Creatinina al final del seguimiento (mg/dl)	1.5±0.5	1.2±0.4	0.002
Muertes	2 (3%)	1 (0.7%)	ns

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró una incidencia de Disf de 0.3 episodios por 1000 días trasplante. Al menos el 31% de los pacientes trasplantados en un periodo de 5 años presentaron un episodio de disfunción del injerto que ameritó acudir a urgencias, lo que nos da una idea de la magnitud del problema y como en nuestro centro es una causa de consulta con la cual los encargados de urgencias tienen que lidiar frecuentemente. Las características de la población son dispares en relación con lo reportando en otras series, son muy jóvenes, la mayoría con antecedente de transfusiones y con un tiempo significativo en diálisis, características que se han relacionado con mal pronóstico, sin embargo, son delgados, pocos tienen diabetes y en su mayoría son trasplantes de donador relacionado que comparten al menos 1 haplotipo lo que nos habla de características favorables. Esto demuestra una población relativamente homogénea y bien seleccionada producto de los requisitos contenidos en el protocolo de trasplante del Instituto, lo cual limita la generalización de estos resultados a otras poblaciones.

Las causas más frecuentes de disfunción que ameritaron ingreso a urgencias son la deshidratación, sepsis y rechazo agudo. En pacientes con menos de un mes postrasplante, el rechazo agudo debe ser la primera causa de disfunción a descartar ya que es la más frecuente. No es sorpresa que por mucho, el tipo más frecuente de disfunción fuera prerrenal, como lo es en población abierta. El patrón de uso de las herramientas diagnósticas nos muestra que sólo en aproximadamente el 25% de los pacientes trasplantados el diagnóstico puede llevarse a cabo de manera clínica y con química sanguínea, electrolitos, EGO y biometría hemática, sin ningún otro estudio adicional. La exactitud diagnóstica se incrementa a 50% de los casos agregando FeNa y US renal, al 70% agregando sedimento y en el 30% restante de los casos se requiere además biopsia renal, aunque por ser un estudio retrospectivo, son datos que deben tomarse con cautela ya que pueden reflejar únicamente una omisión para plasmar el dato en el expediente, especialmente en el caso de FeNa y sedimento urinario. En el caso de US renal y biopsia los datos se corroboraron con archivo radiológico y patológico lo que los hace más confiables. Por ultrasonido renal se detectaron 10 de los 15 casos de rechazo agudo (66%), 4 de los 6 casos de obstrucción (66%) y 3 de 3 casos de estenosis de la arterial renal.

En cuanto a los principales factores de riesgo existen varias asociaciones débilmente significativas como género (probablemente por menor apego al tratamiento inmunosupresor en varones comparado con los pacientes de género femenino y mayor exposición a deshidratación por actividad física con pobre ingesta de agua) y nivel de CrS basal y final con rangos que se sobreponen y diferencia no clínicamente significativa que incluso pudieran únicamente reflejar el predominio de pacientes de género masculino en el grupo de Disf ya que como se sabe la masa muscular del varón es mayor y por consiguiente el nivel de CrS es mayor también. En cuanto al resto de los factores de riesgo para disfunción del injerto, el uso de inducción con anticuerpos monoclonales IL-2 pudiera predisponer a mayor riesgo de procesos infecciosos más severos e incremento de CrS por sepsis, al menos en los primeros meses postrasplante; la diabetes es un factor de riesgo ya conocido para múltiples complicaciones postrasplante, en general refleja una población más añosa, con daño macro y microvascular crónico.

La hiperuricemia sabemos que es más frecuente en pacientes con tratamiento a base de ciclosporina que es menos efectiva que tacrolimus para prevención del rechazo, pero además hay estudios²²⁻²⁴ que la asocia a disfunción endotelial, fibrosis y atrofia tubular e incluso a depleción leve, pero crónica, de volumen y uso de diuréticos, en especial tiazidas, lo que pudiera predisponer a estos pacientes, primero a rechazo y segundo a menor reserva renal con la que cualquier factor agregado como diarrea o vómito generen deshidratación y disfunción más fácilmente. Y finalmente la presencia previa de rechazo que no ameritó ser tratado en el servicio de urgencias obviamente es una bandera roja que hacen más probable que el médico refiera al paciente al servicio de urgencias para una búsqueda más acuciosa de otras causas que pudieran estar pasando desapercibidas como causa de disfunción.

En cuanto al desenlace de los episodios de disfunción del injerto el pronóstico es bastante bueno en nuestro centro, pocas complicaciones y alto porcentaje de recuperación de la falla renal, principalmente debido al tratamiento oportuno, la protocolización del abordaje y la experiencia que se tiene con estos pacientes.

Respecto al desenlace final del seguimiento, llama la atención la falta de relación entre el desarrollo de rechazo crónico y los episodios de disfunción, lo que se pudiera explicar en parte por el desenlace bueno que tienen los pacientes al tratar los episodios individuales o

también pudiera ser un subregistro ya que a pesar de que los pacientes tienen biopsia de protocolo esta se hace solo al año y posteriormente cuando está clínicamente indicado, así que pudiera haber pacientes que no han sido biopsiados en ambos grupos y que tengan nefropatía crónica no identificada.

No cabe duda que el desenlace más relevante es la pérdida del injerto y a este respecto, los que tienen episodios de disfunción del injerto tienen más pérdidas de injerto, la diferencia no fue estadísticamente significativa, aunque muy probablemente por el escaso número de pacientes con pérdida del injerto (9) en esta cohorte.

CONCLUSIONES

La incidencia de pacientes con disfunción del injerto hospitalizados en urgencias fue de 0.3 episodios por 1000 días trasplante. Las principales causas de IRA fueron: deshidratación, sepsis grave y rechazo agudo. Los factores de riesgo para hospitalizarse en urgencias fueron género masculino, CrS ≥ 1.25 mg/dL, diabetes mellitus, hiperuricemia, tener al menos un episodio de rechazo agudo previo. A corto plazo, tres pacientes tuvieron pérdida del injerto y no se registraron muertes durante la estancia hospitalaria, mientras que a mediano plazo no se observó un impacto clínicamente significativo de la IRA en función renal o rechazo crónico. Hubo más pérdidas del injerto en los pacientes con IRA aunque no estadísticamente significativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Randall HB, Cao S, de Vera ME. Transplantation in elderly patients. *Arch Surg.*2003; 138: 1089-1092.
2. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (Suppl 5):A5-7.
3. DentonMD, Magee CM, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet.* 1999; 353: 1083-1091.
4. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *NEJM* 2004; 351: 2715 – 29.
5. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute Renal Failure. *Lancet* 2005; 365: 417–30.
6. Brenner BM. Brenner & Rector's *The Kidney*. Ed. Elsevier, 2008, 8ª edición, pp. 2367 – 2380
7. Morrissey P, Ramirez P, Gohh R, et al: Management of thrombophilia in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2002; 2:872-876.
8. Díaz de León M, Moreno A, et al: Insuficiencia renal aguda en el paciente séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2004; 18(6): 199 - 206
9. 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; 4:378-383.
10. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med.* 2010 Oct 7;363(15):1451-62.
11. Ruggenenti P: Post-transplant hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int* 2002; 62:1093-1104.
12. Magee CC, Denton MD, Pascual M: Posttransplant hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2003; 63:1958-1959.
13. Ponticelli C, Glassock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2363-72.

14. Asadpour A, Molaei M, Yaghoobi S. Management of ureteral complications in renal transplantation: prevention and treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011 Jan;22(1):72-4.
15. Vlamincck H, Maes B, Evers G, et al: Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4:1509-1513.
16. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P: Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:134-141.
17. Drachenberg CB, Papadimitriou JC: Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis. *Transpl Infect Dis* 2006; 8:68-75.
18. Trofe J, Hirsch HH, Ramos E: Polyomavirus-associated nephropathy: update of clinical management in kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2006; 8:76-85.
19. Halloran PF, Melk A, Barth C: Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:167-181.
20. Nankivell BJ, Chapman JR: Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation* 2006; 81:643-654.
21. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al: Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346:580-590.
22. Ejaz AA, Mu W, Kang DH, Roncal C, et al. Could uric acid have a role in acute renal failure?. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Jan;2(1):16-21
23. Bandukwala F, Huang M, Zaltzman JS, Nash MM, Prasad GV. Association of uric acid with inflammation, progressive renal allograft dysfunction and post-transplant cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2009 Mar 15;103(6):867-71
24. Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, et al. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010 Mar 15;89(5):573-9

ANEXO

Hoja No

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL QUE INGRESAN AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL INCMNSZ. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PACIENTE Nombre: _____
Expediente No _____ Edad: _____ Género: M0 F1 Peso: ___ Talla: ___ IMC: _____
Edo.Civil: 0Soltero 1Cas 3Ulib Escolar: 0A 1P 2S 3P 4UoT 5PG Clasif: _____
Etiología de insuficiencia renal: Transf 0Si 1No
0Desconocida 1DM 2GMN primaria 3GMN Secundarias
4Hipertensión 5Congenitas 6Obstruktiva 7Otras: _____
Comorbilidades:
0DM 1Dislipidemia 2Cardiovasc 3Neoplasias
4HAS 5Hepatopatía 7Otra: _____
Creatinina basal: _____ Cockcroft: _____ Levey: _____
Diálisis 0Si 1No Tiempo _____ Modalidad: 0DPCA 1DPA 2Hemo 3Otra

TRASPLANTE

Fecha de realización del trasplante: / / Terapia Inducción 1SI 2No
Tipo de Terapia 0Esteroides y Anticuerpos 1Esteroides 2Anticuerpos
Donador 0Vivo relacionado 1Vivo NR 2Fallecido Haplotipos HLA 0 1 2
RiesgoCMV: 0Bajo 1Intermedio 2Alto Inmuno PT 0Triple 1Doble 2Uno
Tipo de Inmunosupresión 0CSA 1Tacro 2Siro 3Sin ICN

EVENTO

No Evento:

Fecha de ingreso: / / Periodo: 01 mes 11-3 m 23-12 m 3Más 12 m
Causa de la IRA Específica: 0Deshidratación 1Sepsis 2EstAna 3Trombo 4RechazoA 5ICN
6NTA 7NNovo 8Recurrer 9Micro/tromb 10NIA 11CMV 12BK 13Obstr
14Otras _____
Biopsia: 0Si 1No Resultado: 1RechazoA 2ICN 3NTA 4NNovo 5Recurrer 6Micro/tromb
7NIA 8CMV 9BK 10Otras _____
Causa IRA Fisiopato 1Hipo 2Hemodin 3Obstr 4Nefrotox 5Rech 6Nefrop
Tipo de IRA 0Pre 1No Pre
Creatinina al ingreso: _____ Cockcroft: _____ Levey: _____
Medicamentos usados a su ingreso
0 Diureticos 1IECA 2BRA2 3AINES 4OTROS
Inmunosupresores ingre 0Triple 1Doble 2Uno Tipo 0CSA 1Tacro 2Siro 3Sin ICN
FENA: _____ 0Prerrenal 1Renal 2No Sedimento: 0Normal 1Anormal 2No
US: 0Normal 1Rechazo 2Estenosis 3Dilatación 4No
Estancia hospitalaria: _____ días Complicaciones de estancia: 0Si 1No
Tipo Complicación: 0Infección 1Cardiovasc 2HemoTransitoria 3Otras _____
Desenlace IRA 0Normalización 1Terapia Sustitutiva 2Pérdida Injerto 3Det PFR
Muerte durante hospitalización: 0Si 1No Causa principal de Muerte: _____
Rechazo Crónico. 1Si 2No Fecha Dx _____

Última cifra Basal de creatinina: _____ Fecha_____

EVENTO No Evento:

Fecha de ingreso: / / Periodo: 01 mes 11-3 m 23-12 m 3Más 12 m

Causa de la IRA Especifica: 0Deshidratación 1Sepsis 2EstAna 3Trombo 4RechazoA 5ICN
6NTA 7NNovo 8Recurrer 9Micro/tromb 10NIA 11CMV 12BK 13Obstr
14Otras_____

Biopsia: 0Si 1No Resultado: 1RechazoA 2ICN 3NTA 4NNovo 5Recurrer 6Micro/tromb
7NIA 8CMV 9BK 10Otras_____

Causa IRA Fisiopato 1Hipo 2Hemodin 3Obstr 4Nefrotox 5Rech 6Nefrop

Tipo de IRA 0Pre 1No Pre

Creatinina al ingreso: Cockcroft: Levey:

Medicamentos usados a su ingreso

0 Diureticos 1IECA 2BRA2 3AINES 4OTROS

Inmunosupresores ingre 0Triple 1Doble 2Uno Tipo 0CSA 1Tacro 2Siro 3Sin ICN

FENA:_____ 0Prerrenal 1Renal 2No Sedimento: 0Normal 1Anormal 2No

US: 0Normal 1Rechazo 2Estenosis 3Dilatación 4No

Estancia hospitalaria: _____ días Complicaciones de estancia: 0Si 1No

Tipo Complicación: 0Infección 1Cardiovasc 2HemoTransitoria 3Otras_____

Desenlace IRA 0Normalización 1Terapia Sustitutiva 2Pérdida Injerto 3Det PFR

Muerte durante hospitalización: 0Si 1No Causa principal de Muerte: _____

Rechazo Crónico. 1Si 2No Fecha Dx_____

Última cifra Basal de creatinina: _____ Fecha_____

EVENTO No Evento:

Fecha de ingreso: / / Periodo: 01 mes 11-3 m 23-12 m 3Más 12 m

Causa de la IRA Especifica: 0Deshidratación 1Sepsis 2EstAna 3Trombo 4RechazoA 5ICN
6NTA 7NNovo 8Recurrer 9Micro/tromb 10NIA 11CMV 12BK 13Obstr
14Otras_____

Biopsia: 0Si 1No Resultado: 1RechazoA 2ICN 3NTA 4NNovo 5Recurrer 6Micro/tromb
7NIA 8CMV 9BK 10Otras_____

Causa IRA Fisiopato 1Hipo 2Hemodin 3Obstr 4Nefrotox 5Rech 6Nefrop

Tipo de IRA 0Pre 1No Pre

Creatinina al ingreso: Cockcroft: Levey:

Medicamentos usados a su ingreso

0 Diureticos 1IECA 2BRA2 3AINES 4OTROS

Inmunosupresores ingre 0Triple 1Doble 2Uno Tipo 0CSA 1Tacro 2Siro 3Sin ICN

FENA:_____ 0Prerrenal 1Renal 2No Sedimento: 0Normal 1Anormal 2No

US: 0Normal 1Rechazo 2Estenosis 3Dilatación 4No

Estancia hospitalaria: _____ días Complicaciones de estancia: 0Si 1No

Tipo Complicación: 0Infección 1Cardiovasc 2HemoTransitoria 3Otras_____

Desenlace IRA 0Normalización 1Terapia Sustitutiva 2Pérdida Injerto 3Det PFR

Muerte durante hospitalización: 0Si 1No Causa principal de Muerte: _____

Rechazo Crónico. 1Si 2No Fecha Dx_____

Última cifra Basal de creatinina: _____ Fecha_____