



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**SOBREVIDA DEL PACIENTE E INJERTO DURANTE EL PRIMER AÑO DE
TRASPLANTE RENAL EN RECEPTORES CON RECHAZO AGUDO**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

P R E S E N T A:

NÉSTOR APÁEZ ARAUJO

**ASESOR DE TESIS:
DR. AMARANTO DOMÍNGUEZ JIMÉNEZ
DR. LUIS ENRIQUE ALVAREZ RANGEL**



MÉXICO, D. F.

2011



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. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. José Arturo Velázquez García
Profesor Titular del Curso Universitario en Cirugía General
Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Néstor Apérez Araujo
Médico Residente de Cirugía General

Número definitivo del Protocolo: 2011-3501-17

ÍNDICE

Resumen.....	4
Antecedentes científicos.....	6
Material y métodos.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	15
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	19
Anexos.....	23

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Se han descrito múltiples factores que influyen en la supervivencia del injerto. El rechazo agudo es uno de los más importantes porque se asocia con una menor supervivencia a largo plazo.

OBJETIVO: Determinar la supervivencia de paciente e injerto a 12, 36 y 60 meses del trasplante renal en pacientes que desarrollaron rechazo agudo del injerto durante el primer año de trasplante y compararlos con el grupo de pacientes sin evento de rechazo agudo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo en expedientes clínicos de 531 receptores de trasplante renal entre enero 2003 y diciembre de 2009. Se identificó a los pacientes con rechazo agudo diagnosticado por biopsia renal durante el primer año de trasplante y fueron clasificados de acuerdo al esquema de BANFF 07. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1) el grupo de pacientes con rechazo agudo y 2) el grupo de pacientes sin rechazo agudo. Se analizó la supervivencia de injerto y paciente a los 12, 36 y 60 años de trasplante en ambos grupos mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

RESULTADOS: El rechazo agudo fue observado en 88 (16.6%) pacientes. La supervivencia global del paciente e injerto fue de 92.3% y 85.9% respectivamente a los 60 meses de trasplante. La supervivencia del injerto fue menor ($p < 0.0001$) en el grupo con rechazo agudo (65.9%) comparada con el grupo sin rechazo agudo (89.8%). También se observó diferencia significativa ($p = 0.001$) en la supervivencia del paciente (93.9% en el grupo sin rechazo agudo vs 84.1% en el grupo con rechazo agudo). La media de creatinina a los 5 años del trasplante renal fue 2.68 ± 3.20 mg/dL en el grupo con rechazo agudo y 1.72 ± 1.64 mg/dL en el grupo sin rechazo agudo y el índice de filtrado glomerular calculado por la ecuación de MDRD fue de 56.14 ± 19.17 mL/min y 61.75 ± 19.07 mL/min respectivamente.

CONCLUSIONES: La supervivencia del paciente e injerto a 5 años disminuyen significativamente en el grupo de pacientes con trasplante renal que desarrollan rechazo agudo.

Palabras clave: rechazo agudo, supervivencia, trasplante renal.

ABSTRACT

BACKGROUND: Many factors influence in long term graft survival. Acute rejection is most important determining for the graft survival in long term.

OBJECTIVE: Determine long term graft survival in recipients of renal transplant with acute rejection and compare with a group without acute rejection.

MATERIAL AND METHODS: We were a retrospective study included 531 recipients of renal transplant between January 2003 and December 2009. We were identified to the patients with acute rejection corroborated by renal biopsy during the first year of transplant and were classified according to the scheme of BANFF 07. The patients were divided in two groups: 1) the group of patients with acute rejection and 2) the group of patients without acute rejection. The graft and patient survival was assessed at 1, 3 and 5 years in both groups by Kaplan-Meier analysis.

RESULTS: The acute rejection was observed in 88 (16.6%) patient during the first year of transplant. The global five-year survival of the patient and graft was of 92.3% and 85.9% respectively. However, in the group with acute rejection graft survival was lesser than group without acute rejection (65.9% vs 89.8% [$p<0.0001$]). Significant differences in patient survival were observed between both groups (93.9% in the group without acute rejection versus 84.1% in the group with acute rejection [$p=0.001$]). The average of serum creatinine at five years of the renal transplant was 2.68 ± 3.20 mg/dL in the group with acute rejection and 1.72 ± 1.64 mg/dL in the group without acute rejection and the filtrate glomerular index calculated by the MDRD equation was of 56.14 ± 19.17 mL/min and 61.75 ± 19.07 mL/min respectively.

CONCLUSIONS: The five-year graft patient and survival decreased in the group of patients with acute rejection.

Key words: acute rejection, survival, renal transplant.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El trasplante renal es la terapia de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica debido a las ventajas que ofrece en términos de calidad de vida, supervivencia de paciente e injerto en comparación con las otras terapias de reemplazo renal (diálisis peritoneal y hemodiálisis). Los principales registros internacionales han demostrado un incremento en la supervivencia de paciente e injerto a corto plazo durante las pasadas dos décadas. El registro de la UNOS de los Estados Unidos de América muestra que la supervivencia del paciente e injerto al año es de 98.7% y 95.5% para donante vivo, mientras que para el donante cadáver es de 96.5% y 92%¹. En Europa el Collaborative Transplant Study muestra resultados similares². La supervivencia de paciente e injerto observada en nuestro hospital es similar a lo reportado a nivel nacional e internacional³⁻⁴. No obstante, la supervivencia del injerto a largo plazo poco se ha modificado debido a múltiples factores (nefropatía crónica del injerto, toxicidad por inhibidores de calcineurina, infecciones, neoplasias, episodios de rechazo agudo, etc)⁵. Entre ellos, el rechazo agudo es uno de los más importantes porque se asocia con una menor supervivencia del injerto a largo plazo. En la era previa al empleo de inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) cuando sólo se empleaba prednisona y azatioprina, el rechazo agudo alcanzaba hasta el 50% de los pacientes trasplantados durante el primer año, teniendo un impacto directo sobre la supervivencia del injerto. Sin embargo, durante las pasadas dos décadas, se han incluido dentro del arsenal terapéutico varios inmunosupresores útiles tanto en la terapia de inducción (basiliximab, daclizumab, alemtuzumab, timoglobulina) como en la terapia de mantenimiento (tacrolimus, micofenolato mofetilo, sirolimus, everolimus, belatacept). El resultado ha sido la disminución de la incidencia de rechazo agudo durante el primer año postrasplante a menos del 20% en la mayoría de los centros.

Definición Rechazo Agudo. El rechazo agudo (RA) del trasplante renal (TR) es un fenómeno complejo, caracterizado por un trastorno renal de índole funcional y estructural, que se presenta generalmente como la consecuencia de una respuesta inmune activa del receptor (R) del TR. Su aparición puede ser desde los primeros minutos del TR hasta de varios años después⁶.

Puede ser subclínico, no obstante, en el 65% de los casos hay manifestaciones clínicas (insuficiencia renal aguda, proteinuria, hipertensión arterial, fiebre, dolor, oliguria, anuria, etc.).

Diagnóstico de Rechazo Agudo. El diagnóstico se realiza mediante biopsia del injerto. Se reconoce un componente celular que afecta túbulo e intersticio, usualmente focal, representado por monocitos y células linfocíticas. Este componente celular habitualmente responde a la terapia con corticoides en el 90% de los casos. El otro componente es el humoral y desencadena un rechazo

agudo vascular y glomerular (glomerulopatía aguda del trasplante renal). Está representado por tumefacción e infiltración del endotelio, microhemorragias, gran edema de la íntima, microtrombosis y depósitos de fibrina. Para su clasificación se emplea el esquema de BANFF 2007.

Mecanismos intrínsecos del rechazo agudo. En 1999, Holländer y col. presentaron el esquema con 3 señales de activación en los linfocitos T durante el rechazo agudo. Inicia con el contacto del receptor de linfocito T con la célula presentadora de antígeno⁷.

1. Señal 1: El rechazo agudo se pone en marcha tras sobreexpresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales del injerto que interactúan con ligandos presentes en los linfocitos T del receptor, facilitando su tránsito al interior del injerto, donde se encuentran con células presentadoras de antígeno del donante o del propio receptor. Las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas, linfocitos B) expresan en su superficie péptidos de origen endógeno o exógeno siempre ligados a moléculas de histocompatibilidad (CMH) de clase I o de clase II, respectivamente. El mecanismo de presentación y reconocimiento se denomina directo cuando la célula presentadora procede del donante e indirecto cuando procede del receptor. Observaciones recientes sugieren un importante papel para el mecanismo indirecto en la patogenia del rechazo agudo y crónico.

El complejo péptido-MHC es reconocido y fijado por el linfocito T del receptor por medio de un complejo formado por un receptor específico (RCT) asociado a la molécula CD3. Este anclaje intercelular se completa y estabiliza con otros correceptores del linfocito T: CD4 si la molécula MHC expresada en la célula presentadora de antígeno es de clase II y CD8 si lo es de tipo I. Por tanto, la naturaleza de la molécula MHC asociada al péptido determina el fenotipo de los linfocitos involucrados en el reconocimiento. Los linfocitos T que expresan CD4 son facilitadores/inductores, y los que expresan CD8, citotóxicos/ supresores. En el rechazo, los linfocitos sujetos del reconocimiento son CD4+ al asociarse el péptido antigénico a moléculas MHC de clase II.

2. Señal 2: El reconocimiento del complejo péptido-MHC expresado por las células presentadoras de antígeno es una condición necesaria pero insuficiente para inducir la activación del linfocito T. Se precisa de una «segunda señal» coestimuladora independiente de antígeno que se produce a consecuencia de la unión entre CD28,CD2/CTLA4 y LFA-1 por parte del linfocito T con B7, LFA-3 e ICAM-1 por parte de la célula presentadora de antígeno. En ausencia de esta segunda señal no sólo no se produce activación del linfocito T, sino que, por el contrario, se puede generar una expansión clonal anérgica antígeno dependiente. El bloqueo de esta segunda señal abre una vía interesante para producir tolerancia operativa a los injertos.

3. *Señal 3*: esta activación se centra en la síntesis de IL-2 que lleva el ciclo celular hasta la fase M (mitosis) favoreciendo la proliferación celular que caracteriza este periodo.

El promotor del gen de IL-2 pasa por varios sitios de conjugación incluyendo el Octámero 1 (Oct 1), Activator Prot I (AP1), Nuclear Factor KB (NFkB), Nuclear Factor AT (NFAT) y Nuclear Factor I1-2. La activación de los últimos 2 factores dependen de señales de cadenas procedentes del RCT dependientes de calcio (Calcineurina), que se inhibe específicamente por ciclosporina y tacrolimus; mientras que la rapamicina bloquea a nivel de TOR (Target of Rapamycin), bloqueando el ciclo celular en M, reduciendo la proliferación celular.

La IL-15 puede sustituir en sus funciones a la IL-2 bloqueada al nivel de la calcineurina por ciclosporina o tacrolimus. El coestimulador denominado 4-1BB, que es de la misma familia del CD40, puede aumentar la proliferación de células CD8+, aumentando el rechazo renal. Lo anterior explica por qué algunos casos pueden desarrollar rechazo agudo a pesar del tratamiento con inhibidores de anticalcineurina y antagonistas del receptor de IL-2.

Prevención del rechazo agudo.

El tratamiento básico del trasplante renal es la inmunosupresión cuyo objetivo es la supresión del rechazo del injerto. La inmunosupresión se puede conseguir mediante:

- Depleción de los linfocitos
- Bloqueo de las vías de respuesta inmune
- Modificación del tráfico de los linfocitos.

Los medicamentos inmunosupresores tienen varios efectos:

- Efecto terapéutico o inmunosupresor
- Complicaciones derivadas de la inmunodeficiencia (infecciones, cáncer)
- Toxicidad no inmunológica sobre otros órganos o sistemas.

En la actualidad existen un número importante de inmunosupresores que se han utilizado en trasplante renal si bien la experiencia con ellos es variable. Están clasificados inmunosupresores según sus características moleculares y mecanismo de acción⁸. Aunque existen todavía más inmunosupresores en fases iniciales de desarrollo que no se han incluido.

La cantidad de inmunosupresores disponible y la variedad de mecanismos de acción, algunos de los cuales presentan sinergia entre sí, han hecho que hayan proliferado los protocolos de inmunosupresión que incluyen combinaciones de 3-4 inmunosupresores, generalmente aplicados de forma secuencial. Además, la variedad de inmunosupresores ha hecho posible el diseño de protocolos de inmunosupresión según las características de los enfermos por lo que se puede decir que en la actualidad estamos muy cerca de conseguir una inmunosupresión individualizada según las características de edad del receptor y del donante, riesgo cardiovascular, riesgo de desarrollo de diabetes, retrasplante, hiperinmunizados, etc.

A. Clasificación de las drogas inmunosupresoras.

1. Glucocorticoides

2. Drogas de molécula pequeña

2.1. Se unen a inmunofilinas:

2.1.1. Inhibidores de la calcineurina:

- Ciclosporina
- Tacrolimus
- Tacrolimus de liberación lenta

2.1.2. Inhibidores de receptor de rapamicina

- Sirolimus
- Everolimus

2.2. Inhibidores de la síntesis de nucleótidos

2.2.1. Inhibidores de la síntesis de purinas

- Micofenolato mofetilo
- Micofenolato mofetilo con recubrimiento entérico

2.2.2. Inhibidores de la síntesis de pirimidinas:

- FK778

2.3. Antimetabolitos:

- Azatioprina

2.4. Antagonistas del receptor de Esfingosina-1-fosfato:

- FTY720

3. Drogas proteínas

3.1. Depleción de anticuerpos (anti células T, B o ambas)

- Anticuerpos policlonales
- Anticuerpos anti-CD3 (OKT3)

3.2. No depleción de anticuerpos

- Anticuerpos humanizados Anti-CD25 (Daclizumab, Basiliximab)

3.3. Globulina inmune intravenosa

Tipos de Inmunosupresión.

La terapia inmunosupresora puede dividirse en dos componentes principales:

- Terapia de Inducción.
- Terapia de Mantenimiento Inicial.

Terapia de Inducción.

Anticuerpos anti-CD3/TCR. El anticuerpo monoclonal OKT3 es poco utilizado en la actualidad en protocolos de inducción o en el tratamiento del rechazo agudo, su utilidad clínica está claramente establecida. Se fija a una de las subunidades (20 Kd) del complejo CD3 inactivándolo y promoviendo su endocitosis. Las células T desprovistas de este receptor pierden su capacidad de respuesta frente a antígenos y son rápidamente opsonizadas y eliminadas por vía del sistema retículo endotelial. El proceso desencadenado por el anticuerpo promueve una liberación masiva de citoquinas por parte de las células CD3+ que explica el denominado síndrome de la «primera dosis», que puede ser grave en algunos casos. Al ser un anticuerpo de ratón induce la producción de anticuerpos humanos anti-ratón (AHAR), que disminuyen su eficacia después de un primer ciclo de tratamiento. Se han construido anticuerpos humanizados a expensas de la región constante y no hipervariable de la molécula (gOKT3) o mediante el cambio de un aminoácido en la región Fc (Glu35). Ambos anticuerpos retienen la capacidad terapéutica del OKT3 murino, pero al ser menos inmunogénicos inducen una menor respuesta de anticuerpos y una menor incidencia de síndrome de primera dosis por liberación de linfoquinas⁹⁻¹⁰.

Anticuerpos anti-IL-2R. El receptor para la interleucina 2 se compone de dos subunidades: una cadena β de 75 Kd (P75) y una cadena α de 55 Kd (P55, CD 55 o antígeno Tac). La cadena β se expresa constitucionalmente, pero tiene poca afinidad por la IL-2. La cadena α por el contrario, tiene una mayor afinidad y se expresa en mayor medida por los linfocitos T activados. Se han empleado en clínica dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra la cadena α : uno humanizado (daclizumab) y otro quimérico (basiliximab). Los resultados muestran que estos anticuerpos tienen una vida media prolongada (18 días el humano y 13 el quimérico), baja inmunogenicidad y buena tolerancia. La eficacia de basiliximab y daclizumab es similar en la prevención del rechazo agudo como terapia de inducción¹¹.

Terapia de mantenimiento inicial.

La ciclosporina, el tacrolimus y sirolimus comparten la propiedad de unirse y formar complejos con proteínas citoplasmáticas (inmunofilinas), con lo que consiguen modificar profundamente la actividad celular. Ciclosporina y tacrolimus bloquean la progresión del ciclo celular de la fase G0 a G1 y sirolimus de G1 a S. Los complejos formados por ciclosporina y tacrolimus con su inmunofilina correspondiente (ciclofilina y FKBP, respectivamente) inhiben la acción fosfatasa de la calcineurina, impidiendo la activación de los factores de transcripción (NFAT) y, por tanto, la transcripción de IL-2 por el linfocito T¹²⁻¹⁸. El sirolimus, a pesar de su similitud con tacrolimus, con el que comparte su capacidad para fijarse a FKBP, tiene un mecanismo inmunosupresor diferente. El complejo formado por sirolimus y FKBP actúa sobre

un grupo de proteínas denominadas TOR (target of rapamycin). Estas proteínas pertenecen a la familia de las fosfatidil-inositol-cinasas, capaces de producir un segundo mensajero fosfolipídico en respuesta a IL-2 y favorecer la progresión celular de G1 a S. El sirolimus bloquea la respuesta a IL-2 inhibiendo la actividad de algunas de estas fosfatidil-inositol-cinasas¹⁹⁻²².

La síntesis de purinas comienza con el paso de la ribosa-5-fosfato a 5-fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP) que se convierte en ionosin-monofosfato (IMP) y posteriormente en guanosin-monofosfato (GMP) por la acción de la enzima ionosin-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH). Cuando los linfocitos son activados aumenta la actividad de PRPP sintetasa y de IMPDH y, por tanto, se incrementa el «pool» de nucleótidos de guanina.

Micofenolato mofetilo es una prodroga que es transformada a su forma activa el ácido Micofenólico (MFA), es un inhibidor no competitivo de la enzima ionosin-fosfato-deshidrogenasa (IMPDH) y, por tanto, de la síntesis de guanosin monofosfato (GMP). La IMPDH existe en dos isoformas: I y II. El ácido micofenólico es 4 ó 5 veces más activo sobre la isoforma II, que está sobreexpresada en los linfocitos activados, lo cual puede explicar la selectividad de la droga²³⁻³⁰.

CTLA4-Ig. La unión entre B7 de la célula presentadora de antígeno con CD28 y CTLA4 de los linfocitos activados constituye, como ha sido mencionado anteriormente, una de las más importantes señales coestimuladoras conocidas hasta ahora. El uso de una proteína soluble construida con el dominio extracelular de CTLA4 e inmunoglobulina humana (CTLA4-Ig) produjo tolerancia en un modelo de trasplante de islotes pancreáticos y prolongó la supervivencia en otros modelos de trasplante. En la actualidad están en marcha estudios en humanos con esta molécula, cuyo mecanismo de acción y perspectivas se revelan muy prometedores³¹.

Rechazo agudo y sobrevida del injerto. Estudios previos han demostrado que el rechazo agudo es un fuerte predictor de la sobrevida del injerto a largo plazo. Se conoce además que la aparición del rechazo agudo de forma tardía (después del primer año) tiene un mayor impacto en la sobrevida del injerto. El número de episodios de RA también es importante; a mayor número de episodios de rechazo agudo mayor es el efecto deletéreo en la sobrevida del injerto. La disminución en la función del injerto (recuperación parcial) después del episodio de RA también tiene un impacto negativo en la sobrevida a largo plazo. Por último, el grado histológico del episodio de RA parece correlacionarse con el pronóstico del injerto. Los rechazos agudos con componente vascular tienen peor pronóstico que los rechazos agudos con componente celular³²⁻³⁶.

Un gran problema a nivel mundial durante los últimos años, es la discrepancia creciente entre el número de trasplantes y el número de pacientes que esperan un trasplante, por lo que resulta necesario maximizar la supervivencia del injerto³⁷⁻⁴⁶. Los recientes avances en la inmunosupresión han favorecido una reducción significativa en el número episodios de rechazo agudo durante el primer año de trasplante. Sin embargo, se desconoce si el efecto deletéreo del rechazo agudo sobre la sobrevida del injerto y la función renal se ha modificado recientemente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en los expedientes clínicos de la Unidad de Trasplantes del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Fueron incluidos todos los receptores de primero o segundo trasplante renal de donante vivo o fallecido con una edad ≥ 16 años durante el periodo comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2009. Se identificó a los pacientes con rechazo agudo corroborado por biopsia renal durante el primer año de trasplante y fueron clasificados de acuerdo al esquema de BANFF 07. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1) el grupo de pacientes con rechazo agudo y 2) el grupo de pacientes sin rechazo agudo.

Para el análisis de supervivencia del injerto, se definió como pérdida del injerto la disminución del índice de filtrado glomerular por debajo de 15mL/min calculado por la ecuación de MDRD o el ingreso a cualquier modalidad de terapia de reemplazo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal o nuevo trasplante).

Los datos de las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar y como frecuencias simples y proporciones para las variables categóricas. Se analizaron las diferencias de medias para variables escalares mediante prueba t de student. Se empleó χ^2 para analizar las diferencias entre grupos en las variables categóricas. El análisis de la supervivencia de injerto y paciente a los 12, 36 y 60 meses de trasplante fue realizado mediante curvas de sobrevida a de Kaplan-Meier. Las diferencias entre grupos en la supervivencia se determinaron mediante log rank test. Fue considerada estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Para el análisis se empleó el paquete estadístico SPSS versión 17.

RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2009 fueron realizados 531 trasplantes renales (478 de donante vivo y 53 de donante fallecido; 529 casos de primer trasplante y 2 de segundo trasplante) con una edad media al momento del trasplante de 28.38 ± 9.33 años, un índice de masa corporal de 23.50 ± 3.68 , el 56.7% (301 casos) del género masculino y el 79.7% (412 casos) con insuficiencia renal crónica de etiología no determinada. El tiempo en diálisis antes del trasplante fue de 28.51 ± 18.76 meses. El resto de las características clínicas y demográficas basales de los receptores de trasplante de donante vivo se pueden observar con detalle en la tabla 1. Durante el periodo de tiempo estudiado, fueron realizadas biopsias del injerto en 224 pacientes (42.2%). El rechazo agudo fue observado en biopsias de 88 pacientes (16.6%). La supervivencia global del injerto a los 12, 36 y 60 meses fue de 93.4, 89.1 y 85.9% respectivamente; mientras que la supervivencia del paciente fue de 95.3, 93.2 y 92.3%. No obstante, la supervivencia del injerto fue menor en el grupo con rechazo agudo desde los 12 meses de trasplante al compararla con el grupo sin rechazo agudo (80.7% vs 95.9% [$p < 0.0001$]). Esta diferencia se mantuvo a los 36 (72.7% vs 92.3% [$p < 0.0001$]) y 60 meses (65.9% vs 89.8% [$p < 0.0001$]) como se puede observar en la figura 1. Fueron observadas diferencias similares (figura 2) en la supervivencia del paciente a los 12 meses (87.5% vs 96.8% [$p < 0.0001$]), a los 36 meses (84.1% vs 95.0% [$p < 0.0001$]) y 60 meses (84.1% vs 93.9% [$p = 0.001$]). La media de creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular fueron significativamente menores a los 12, 24 y 36 meses del trasplante renal en el grupo con rechazo agudo como se puede observar en la tabla 3. El esquema inmunosupresor inicial más empleado fue Prednisona-Micofenolato Mofetilo-Ciclosporina (314 pacientes, 59.1%) seguido de Prednisona-Micofenolato Mofetilo-Tacrolimus (139 pacientes, 26.2%). No hubo diferencia en la frecuencia de rechazo agudo entre los dos esquemas inmunosupresores ya mencionado (16.9 vs 18%, respectivamente).

DISCUSIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal. Desde el primer informe sobre el trasplante renal, en 1955, ha habido un esfuerzo continuo para mejorar la supervivencia a corto y largo plazo de la función del trasplante renal.⁴⁰

Desde el inicio de la era clínica del trasplante renal en 1962 con el uso de azatioprina y prednisona, los resultados del trasplante renal pasaron de una supervivencia del 0% previa a 45-50% al año. En la década de los 70 se comprobó que con el trasplante de donante vivo los resultados eran mejores a corto y largo plazo respecto al de donante cadáver.

El fracaso del injerto durante el primer año después del trasplante se debe a diversas causas, por ejemplo rechazo agudo, trombosis del injerto, la enfermedad renal recurrente, o la muerte de un paciente con un injerto funcionante. El principal obstáculo para el éxito del trasplante ha sido el rechazo agudo, de lo que es parte este estudio. La introducción de la ciclosporina en la década de 1980 para la prevención del rechazo agudo redujo la tasa de rechazo agudo y mejoró significativamente la supervivencia del injerto a un año del 60% al 80-90%.⁴⁰

Sin embargo, incluso después del advenimiento de la ciclosporina basado en la terapia inmunosupresora, la prevalencia del rechazo agudo después del trasplante renal de un donador cadavérico osciló entre el 40 y 60 por ciento. De 1988 a 1996 la supervivencia del injerto se incrementó de 89 a 94% en receptores de donante vivo y de 77 a 88% en los casos de donante cadáver. Aunque el tratamiento con ciclosporina ha mejorado la tasa de supervivencia del injerto a un año, no ha mejorado sustancialmente la supervivencia a largo plazo del injerto.⁴¹

La introducción de micofenolato mofetil y tacrolimus en la década de 1990 también se ha asociado con una reducción en la incidencia de rechazo agudo durante el primer año después del trasplante.⁴⁰

La supervivencia del injerto durante el primer año es fundamental para el resultado a largo plazo. En nuestro hospital se inició el programa de trasplante renal en 1979; hasta diciembre de 2009 se han realizado 1104 trasplantes renales: 1078 de donante vivo y 31 de donante fallecido. La supervivencia del injerto y del paciente en el trasplante de donante vivo señalada por nuestro centro es de 94% y 98%, respectivamente y son similares a los informados por otros centros a nivel nacional e internacional. No obstante, el primer trasplante renal de donante fallecido se llevó a cabo hasta 2005.

En nuestro estudio se observó una supervivencia global del injerto a los 12, 36 y 60 meses del 93.4, 89.1 y 85.9% respectivamente; mientras que la supervivencia del paciente fue de 95.3, 93.2 y 92.3%

Los datos que existen en diversos estudios dejan claro que los factores inmunológicos, tales como los valores más altos de anticuerpos en suero, el tiempo prolongado de isquemia fría, y los

factores inmunológicos, incluyendo la función retardada del injerto, puede aumentar la incidencia del rechazo agudo y reducir a largo plazo la supervivencia del injerto.⁴⁰

Un único episodio de rechazo agudo precoz, puede reducir la supervivencia del injerto en 18% y 27% según proceda de donante vivo o cadáver respectivamente.

Los hallazgos de nuestro estudio se pueden resumir de la siguiente forma: 1) El desarrollo de rechazo agudo del injerto durante el primer año de trasplante disminuye de forma significativa la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo, y 2) la función renal también es significativamente inferior en el grupo con rechazo agudo.

1) Nuestros resultados confirman que el desarrollo de rechazo agudo del injerto durante el primer año de trasplante disminuye de forma significativa la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo. Estudios previos han demostrado el efecto deletéreo del rechazo agudo sobre la supervivencia del injerto a largo plazo³²⁻³⁴.

El rechazo agudo es el predictor inmunológico más significativo de la evolución del trasplante renal y de la pérdida del injerto, su aparición es más frecuente en los primeros tres meses, aunque puede aparecer en cualquier momento, tras el trasplante renal.

2) La función renal también es significativamente inferior en el grupo con rechazo agudo. El desarrollo de rechazo agudo del injerto no sólo disminuye la supervivencia del injerto, también disminuye la función renal evaluada mediante creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular a los 12, 36 y 60 meses de trasplante.

En un estudio, basado en la experiencia de 19 centros de trasplante, se analizaron en forma retrospectiva los datos clínicos de 956 casos de rechazo agudo, comprobados por biopsia renal. Se concluyó que el rechazo agudo se habría diagnosticado en forma oportuna si se hubiera efectuado con un alza del nivel de creatinina de 0,4 mg/dl o más, en relación con los niveles basales, con signos clínicos o sin ellos. Nuestros resultados son similares a lo publicado por otros grupos.

La presencia de rechazo agudo en el injerto renal debe ser sospechado en cada paciente trasplantado con un incremento de la cifra de creatinina sérica, lo que obliga a realizar diagnóstico diferencial con la necrosis tubular aguda isquémica, nefrotoxicidad por ciclosporina, obstrucción del tracto urinario, trombosis arterial y venosa, nefritis intersticial por drogas o por infección entre otras.

Las limitaciones de este trabajo son las propias de un estudio retrospectivo en el que las variables utilizadas son pocas y de baja especificidad clínica, aunque de gran solidez.

CONCLUSIONES

La supervivencia del paciente e injerto a 1, 3 y 5 años disminuyen significativamente en el grupo de pacientes con trasplante renal que desarrollan rechazo agudo. La función renal evaluada por creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular también es significativamente menor en el grupo de rechazo agudo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forsythe J. Kidney transplantation. *Transplantation surgery* 1997:123-146.
2. Murray J, Merrill J, Harrison J. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg* 1958;48:342-59.
3. Quijano M, Gómez F, Ortiz F, Ronces R. Primeras experiencias de trasplante renal en humanos. *Gac Med Mex* 1964; 94: 93-102
4. Dirección de prestaciones médicas, Coordinación Nacional de Trasplantes. Evaluación y perspectivas de los trasplantes de órganos y tejidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social. 2003.
5. Karakayali H, Emiroglu R, Sevmis S. Postoperative Surgical Complications in Renal Transplant Recipients One Center`s Experience: *Transplant Proc.* 2001:33:2683-2684.
6. Allen D, Chapman R, Jeremy L. *Manual of Renal Transplantation.*1994: 21-40.
7. De la Peña E, Blázquez A. El linfocelo en el trasplante renal: *Clínicas Urológicas de la Complutense* 1999;7:581-595.
8. Calne R. *Color atlas of renal transplantation.* Oradell.1984: 64-79.
9. Forsythe L, Carter C, Garden J, Brown S. *Transplantation Surgery.* 1997: 19-43.
10. Barry D. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica.* 1994.
11. Danovitch G. *Handbook of Kidney Transplantation.* 2005.
12. Raja B, Jeffrey S, Tammy L, Reza G, Stephen P. Post-transplant lymphoceles: a critical look into the risk factors, pathophysiology and management:*The Journal of urology* 1993: 150-1.
13. Goel M, Flechner S, Zhou L. The Influence of various Maintenance Immunosuppressive Drugs on Lymphocele Formation and Treatment After Kidney Transplantation: *J Urol* 2004; 171 (5): 1788-92

14. Kim J, Jeong Y, Kim Y. Postoperative pelvic Lymphocele: treatment with simple percutaneous catheter drainage: *Radiology* 2000; 211(2): 390-4.
15. Glass L, Cockett A. Lymphoceles and management in urologic patients: *Urology* 1998; 51:135–140
16. Bischof G, Rockenschaub S, Berlakovich G. Management of lymphoceles after kidney transplantation: *Transpl Int* 1998; 11:277–280
17. Khauli R, Stoff J, Lovewell T. Post-transplant lymphoceles: a critical look into the risk factors, pathophysiology and management. *J Urol* 1993; 150:22–26
18. Belzer F, Glass N, Sollinger H. Technical complications after renal transplantation: *Kidney Transplantation*. 1984: 407-426.
19. Martinez T, Palomares, M., Gonzalez, F. Retrospective study of the lymphocele in a transplant unit: XXV Meeting of the Southern Society XXV Nephrology 1997: 25-26.
20. Dahm F, Weber M. Kidney transplantation new developments: *Swiss Surg.* 2003;9 (5):205-212.
21. Guías KDIGO de transplante renal: *American Journal of Transplantation* 2009.
22. Cosimo V, Sansalone M, Rossetti O, Manoochehri F, Vertemati M. Is lymphocele in renal transplantation an avoidable complication?: *J Urol* 2000; 179: 182-185.
23. Samhan M, Al-Mousawi M. Lymphocele Following Renal Transplantation: *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17:34-7
24. Mousson C, Zeneta G, Tanter Y. Late `spontaneous` kidney graft decapsulation with fluid collection: lymphocele or trasudade?: *Nefrol Dial Transplant* 1998;13 (5):1288-91.
25. Chin A, Ragavendra N, Hilborne L. Fibrin Sealant Sclerotherapy for Treatment of lymphoceles Following Renal Transplantation: *J Urol* 2003;170 (21)380-383.
26. Hsu T, Gill I, Grune M. Laparoscopic Lymphocelelectomy: A Multi Institutional Analysis: *J Urol*. 2000; 163(4):1096-1099.
27. Fuller T, Kang S, Hirose R. Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage: *J Urol* 2003;169:2022.

28. Tie L, Rao M, Rusell C. Transperitoneal guide –wire or drainage catheter placement for guidance of laparoscopic marsupialization of lymphoceles post renal transplantation: *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (5): 1038-41.
29. Gian A, Baccarani U, Risaliti A. Treatment of Recurrent Symptomatic Lymphocele After Kidney Transplantation with Intraperitoneal Tenckhoff Catheter: *Urology* 2007;70: 659-661
30. Lipay M, Noronha I, Vidonho J. Lymphocele: a possible relationship with acute cellular rejection in kidney transplantation: *Sao Paulo Med J* 1999;117 (6): 238-242
31. Kahan B. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renalograft rejection: a randomised multicentre study: *Lancet* 2000; 356:194–202
32. Jindal R. Obesity and kidney transplantation: *Am J kidney Dis* 2004;43 (6): 943-52
33. Johnson D, Isbel N, Brown M. The effect of obesity on renal transplant outcomes: *Transplantation* 2002; 74: 675.
34. Chiu M, Katz H, Berlin V. RAPT1, a mammalian homolog of yeast TOR, interacts with the FKBP12/rapamycin complex: *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:12574–78
35. Flechner S, Zhou L, Derweesh I. The impact of Sirolimus, Mycophenolate Mofetil, Cyclosporine, Azathioprine, and Steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients: *Transplantation* 2003; 76: 1729.
36. Dean P, Lund W, Larson T. Wound –healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of Sirolimus and Tacrolimus: *Transplantation* 2004; 77: 1555.
37. Humar A, Ramcharan T, Denny R. Are wound complications alter a kidney transplant more common with modern immunosuppression?: *Transplantation* 2001; 72: 1920.
38. Giessing M, Fischer T, Deger S. Increased frequency of lymphoceles under treatment with Sirolimus following renal transplantation: a single center experience: *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 1815.

39. Quicios C, Burgos R, Pascual S. Immunosuppression and surgical complications after renal transplantation: Arch. Esp.Urol 2006 : 59
40. S. Undaram, hariharan, m.d., c hristopher p. Johnson, m.d., barbara a. Bresnahan, m.d., sarah e. Taranto, b.a., improved graft survival after renal transplantation In the united states, 1988 to 1996. N engl j med 2000;342:605-12.)
41. Hariharan S, Alexander JW, Schroeder TJ, First MR. Outcome of cadaveric renal transplantation by induction treatment in the cyclosporine era. Clin Transplant 1996;10:186-90.

ANEXOS.

	Total	Sin rechazo agudo	Con rechazo agudo	<i>p</i>
	Media±desviación estándar	Media±desviación estándar	Media±desviación estándar	
Edad	28.38±9.33	28.46±9.51	27.99±8.45	NS
Peso (Kg)	61.46±12.19	61.34±12.20	62.06±12.18	NS
Talla (m)	1.61±0.09	1.61±0.09	1.62±0.09	NS
Índice de Masa Corporal	23.50±3.68	23.48±3.69	23.59±3.60	NS
Tiempo en diálisis (meses)	28.51±18.76	28.81±18.50	27.12±20.02	NS
Género	Número de casos (%)	Número de casos (%)	Número de casos (%)	
Masculino	301 (56.7)	245 (55.3)	56 (63.6)	<0.05*
Femenino	230 (43.3)	198 (44.7)	32 (36.4)	<0.05*
Etiología de la IRC	Número de casos (%)	Número de casos (%)	Número de casos (%)	
Etiología No Determinada	412 (79.7)	343 (80.0)	69 (78.4)	NS
Preclampsia	27 (5.2)	20 (4.7)	7 (8.0)	<0.05*
Glomerulopatías	25 (4.8)	20 (4.7)	5 (5.7)	NS
Hipertensión Arterial Sistémica	13 (2.5)	11 (2.6)	2 (2.3)	NS
Uropatía Obstructiva	10 (2.0)	8 (1.9)	2 (2.2)	NS
Lupus Eritematoso Sistémico	13 (2.5)	11 (2.6)	2 (2.3)	NS
Enfermedad Renal Poliquística	5 (1.0)	5 (1.2)	0 (0)	NS
Diabetes Mellitus	5 (1.0)	4 (0.9)	1 (1.1)	NS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes trasplantados renales con y sin rechazo agudo

Rechazo agudo del injerto durante el primer año de trasplante, no. (%)	
Cambios Limítrofes Sospechosos de Rechazo	
Agudo	8 (1.5)
Rechazo Agudo Grado IA	25 (4.7)
Rechazo Agudo Grado IB	15 (2.8)
Rechazo Agudo Grado IIA	14 (2.6)
Rechazo Agudo Grado IIB	1 (0.2)
Rechazo Agudo Grado III	2 (0.4)
Rechazo Agudo No Clasificable	4 (0.8)
Sin Rechazo Agudo	462 (87.0)
Total	531 (100.0)

Tabla 2. Tipos de rechazo agudo durante el primer año de trasplante de acuerdo al esquema de BANFF 07

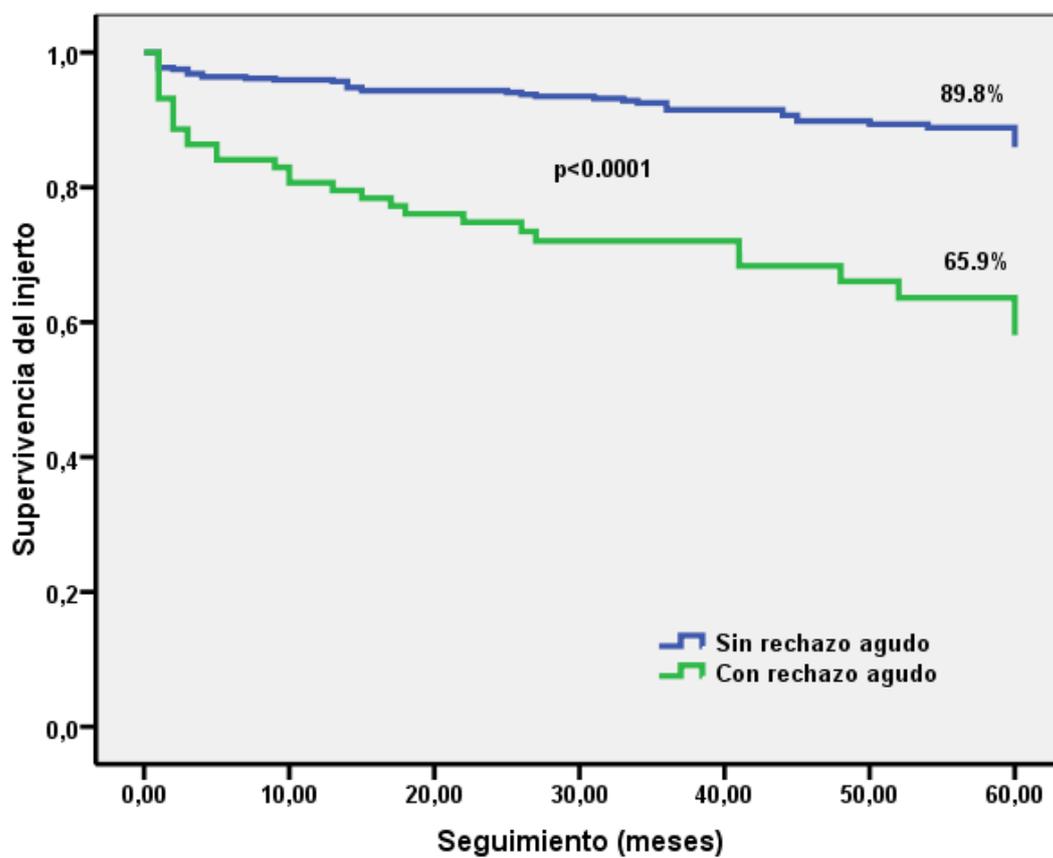


Figura 1. Supervivencia del injerto a 5 años en los grupos con y sin rechazo agudo

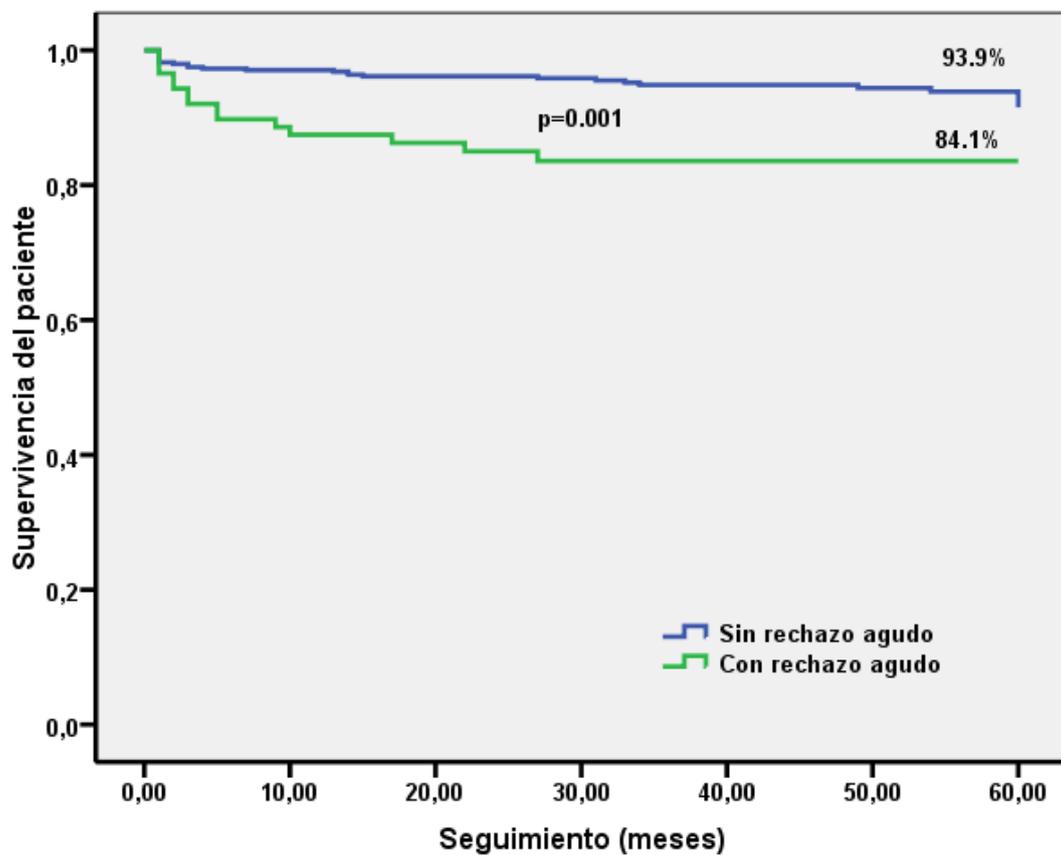


Figura 2. Supervivencia del paciente a 5 años en los grupos con y sin rechazo agudo

	Total	Sin rechazo agudo	Con rechazo agudo	<i>p</i>
	Media±desviación estándar	Media±desviación estándar	Media±desviación estándar	
Creatinina sérica, mg/dL	1.86±1.96	1.72±1.64	2.68±3.20	<0.005*
IFG (Crockcoft), mL/min	72.66±25.84	73.88±26.31	65.01±21.72	<0.005*
IFG (MDRD), mL/min	60.98±19.12	61.75±19.07	56.14±19.17	<0.005*
Glucosa sérica, mg/dL	90.93±21.49	90.80±22.63	91.68±13.18	0.953
Ácido úrico, mg/dL	6.81±2.10	6.80±2.01	6.86±2.66	0.055
Colesterol total, mg/dL	203.22±53.35	202.82±54.37	205.71±47.54	0.055
Triglicéridos, mg/dL	196.10±128.94	195.09±133.30	202.38±99.88	0.689
Hemoglobina, g/dL	13.87±2.37	13.91±2.34	13.56±2.58	0.989

Tabla 3. Función renal en trasplantados renales con y sin rechazo agudo