



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

TESIS

**ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL Y
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN LOS PRIMEROS 119 PACIENTES
TRASPLANTADOS EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" EN
EL PERIODO COMPRENDIDO DE OCTUBRE 2003 A FEBRERO 2011**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN

ASESORES DE TESIS:

DRA. MARTHA ISABEL GONZÁLEZ PÉREZ

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA

MORELIA MICHOACÁN, AGOSTO 2012





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.

AUTORIZACIONES DE TESIS

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRAN URIBE
DIRECTOR DEL HOSPITAL

DR. JOSÉ LUIS ZAVALA MEJÍA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y ASESOR DE TESIS

DRA. MARTHA ISABEL GONZÁLEZ PÉREZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD Y
ASESORA DE TESIS

DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
SUSTENTANTE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS:	5
1. MARCO TEÓRICO	6
1.1 INTRODUCCIÓN	6
1.2 EDAD.....	8
1.3 COMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUINEO.	8
1.4 TIPO DE DONADOR: VIVO O CADAVER	10
1.5 COMPATIBILIDAD DE HLA.....	11
1.6 TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA	12
1.7 ENFERMEDADES DE BASE	13
1.7.1 DIABETES MELLITUS.....	13
1.7.2 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	16
1.8 COMPLICACIONES POSTERIORES AL TRASPLANTE	17
1.8.1 RECHAZO HIPERAGUDO	17
1.8.2 RECHAZO AGUDO DEL INJERTO RENAL	18
1.8.3 NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO (RECHAZO CRÓNICO).....	19
1.8.4 INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS.....	21
1.8.5 TROMBOSIS DEL INJERTO	22
1.9 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.....	23
1.9.1 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE INDUCCIÓN	23
1.9.2 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE MANTENIMIENTO	24
2. JUSTIFICACION:	25
3. OBJETIVO GENERAL:	25
4. OBJETIVOS ESPECIFICOS:	26

5. MATERIAL Y METODOS	27
5.1 PROCEDIMIENTO:.....	27
5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	27
5.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	27
5.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	27
5.5 DEFINICIÓN DE CRITERIOS Y VARIABLES	28
5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
6. RESULTADOS.....	32
6.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS	32
6.2 VARIABLES CLÍNICAS.....	34
6.3 FACTORES DE RIESGO DE PERDIDA DEL INJERTO RENAL.....	41
6.4 FACTORES PROTECTORES DEL INJERTO RENAL.....	42
7. DISCUSIÓN	45
8. CONCLUSIONES.....	48
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	50

AGRADECIMIENTOS:

A mi esposa Diana y a mi hija Sofía, que con su paciencia, compañía y apoyo cotidianos renuevan mi espíritu y me han dado la fuerza para completar una meta profesional en mi vida.

A mis padres que me dieron la vida, su apoyo incondicional, la educación y que alentaron mis deseos de ser estudiante de la vida y Médico como vocación profesional.

A mis hermanos, Iván, Valeria y Blanca que han sido parte valiosa de mi desarrollo desde siempre y que son los mejores hermanos y amigos que puedo tener.

A mis grandes amigos que tengo esparcidos desde mi infancia y al grupo de magníficos médicos con quienes me he formado en éste Hospital como Médico Internista, ya que su convivencia y enseñanza es parte de la formación integral de mí ser

A Dios, el ente humanamente incomprensible que forma parte del todo que nos rodea, y del que a veces observamos rasgos de cercanía en nuestras vidas, que no pueden ser explicados ni comprobados científicamente.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN

El número de pacientes que desarrollan IRCT (Insuficiencia renal crónica terminal) y por lo tanto requieren tratamiento de sustitución de la función renal se ha incrementado en las últimas décadas (1). Es ampliamente conocido a nivel mundial que hay deficiencia de trasplantes renales, y que por lo tanto muchos pacientes con IRCT tienen que esperar por un injerto durante largos periodos de tiempo (2). El trasplante renal es el método óptimo de tratamiento de los pacientes con IRCT en términos de mortalidad, morbilidad y calidad de vida, y el pronóstico a largo plazo depende del buen funcionamiento del injerto (3). El trasplante renal ofrece un incremento importante en la supervivencia de los enfermos con ERC (enfermedad renal crónica), mejora la calidad de vida y disminuye los costos de servicios de salud. (\$150,000.00 al año en hemodiálisis, \$110,000.00 en DPCA y \$85,000.00 el primer año post trasplante renal, los siguientes años disminuye a \$60,000 aproximadamente).

El trasplante renal es uno de los mayores avances de la medicina moderna y actualmente se realiza en más de 80 países del mundo, esto ha sido posible ya que en los últimos 20 años existe una mejor comprensión de los beneficios del tratamiento inmunosupresor combinado, de la selección y preservación del injerto así como de la quimioprofilaxis de las infecciones oportunistas. Cuando se realiza un trasplante renal de forma adecuada es menos costoso y con mejores resultados. (4).

Los pacientes en espera de un trasplante renal son tratados con las diversas modalidades de diálisis, lo que representa un tratamiento muy costoso y a su vez implica considerables restricciones para la vida del paciente (5) (2).

Existen dos tipos de donadores de riñones para trasplantes; donador vivo, es decir un familiar del paciente o un amigo que expresa un deseo altruista de donar un riñón, y el donador cadavérico, al que generalmente se recurre cuando el enfermo no tiene un donador

vivo. Es frecuente que los resultados posteriores a un trasplante renal de donador vivo sean mejores a los del trasplante de donador cadavérico, debido a la mejor planeación del procedimiento, y a la evaluación y preparación más completa tanto del donante, como del receptor, además de que en esta modalidad hay un menor tiempo de isquemia fría (2).

La selección del donador vivo en general depende del grado de compatibilidad entre donador y receptor, que en términos generales se ve por el antígeno leucocitario humano (HLA), que puede ser idéntico cuando donador y receptor comparten los dos haplotipos en común, lo que se encuentra en gemelos homocigotos y algunos hermanos (25%). La presencia de un haplotipo en común, se encuentra en padres en 100% de los casos, y en hijos, primos o tíos del paciente en 25% de los mismos. Pueden no compartir haplotipos en común los hermanos, cónyuges u otras personas que solo tengan nexos sentimentales con el enfermo. (6) (7).

En cuanto al donador cadavérico, el grado de compatibilidad también se establece por el número de antígenos HLA que tengan en común donador y receptor. Cuanto mayor sea el grado de compatibilidad, mejor será el pronóstico y menor la necesidad de inmunosupresores, lo más frecuente es que no compartan ningún haplotipo (8).

Además cabe señalar que como parte de un protocolo de estudio se investigan a todos los donadores para descartar alguna enfermedad crónica o infecciosa que impida la donación y/o ponga en riesgo su vida y la del enfermo a trasplantarse, el cual incluye una serie de estudios de laboratorio y gabinete, además de las pruebas cruzadas de compatibilidad para disminuir en lo posible el riesgo de rechazo hiperagudo o agudo, así como pruebas cruzadas pre trasplante (9).

En el Hospital General Dr. Miguel Silva se estableció el programa de trasplantes en el año 2003, predominando el trasplante de donador cadavérico (DC). En el lapso comprendido de octubre 2003 a febrero 2011 se realizaron 119 trasplantes renales y se

reporta una sobrevida de 80%, al año y a los 5 años, y un 11% de pérdida del injerto de manera inmediata (9).

Existen diversas variables que se han investigado para evaluar su asociación con el éxito o el fracaso del trasplante renal, y es importante evaluar el peso que han tenido las mismas en los pacientes trasplantados en nuestro Hospital, por lo que se desarrollarán enseguida.

1.2 EDAD.

Con los avances que se han dado en el área de trasplantes, la mejoría de las técnicas quirúrgicas y el tratamiento inmunosupresor, se ha aumentado la posibilidad de realizar cada vez más trasplantes a pacientes de mayor edad, esto ha incrementado el número de pacientes en las listas de espera en general, y a su vez la necesidad de un mayor número de injertos, lo que ha hecho considerar ampliamente la posibilidad de utilizar riñones de donadores de mayor edad (donadores sub óptimos) (10) (11). De hecho hay estudios que muestran una mayor cantidad de trasplantes de pacientes mayores de 50 años. Pero se ha demostrado que hay mayor pérdida del injerto al recibir un riñón de un donador mayor de 65 años, independientemente de la edad del receptor (12).

1.3 COMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUINEO.

Debido al incremento de pacientes con IRCT en espera de un trasplante, lo que asociado a la escasez de donadores de órganos y a la gran cantidad de donadores vivos que resultan incompatibles, un importante número de centros de trasplante se plantean realizar trasplantes de riñón de receptores con incompatibilidad ABO (13) (14). El trasplante renal de pacientes con incompatibilidad ABO es una modalidad que se utiliza en diversos centros de trasplante en todo el mundo, y en particular los centros Japoneses tienen destacada experiencia en este rubro (13).

Los estudios que se han realizado han permitido una mejor comprensión del rechazo hiperagudo y ha quedado demostrada la participación de anticuerpos contra el donador, de tipo IgG anti-A o anti-B, que se producen en niveles muy elevados y que forman parte de esta respuesta. En base a estos datos, se realizan diversas estrategias para remover anticuerpos, entre las que destacan las técnicas modernas de aféresis, que asociadas a esplenectomía y los nuevos inmunosupresores, facilitan la eliminación de isoaglutininas preformadas, lo que posibilita el trasplante renal cruzar las barreras de la incompatibilidad ABO sin el elevado riesgo de rechazo hiperagudo (14).

A esta alternativa se suman los resultados de algunos datos recientes que señalan la posibilidad de sustituir la esplenectomía por la administración de rituximab, un anticuerpo anti-CD20 que en combinación con la plasmaféresis desensibiliza a los receptores de los injertos con diferente grupo ABO. Otras alternativas nuevas que se encuentran en desarrollo para remover isoaglutininas, son la utilización de columnas de inmunoabsorbencia antígeno-específicas, diseñadas con fijadores que remueven los antígenos de grupos A y B, que se han combinado junto con inmunoglobulina intravenosa y una dosis simple de rituximab, lo que ha dado buenos resultados a corto y mediano plazo (3 años). Cabe señalar que los estudios que evalúan estos avances en el manejo de la incompatibilidad ABO no han reportado de forma clara si existe algún incremento en la presencia de procesos infecciosos asociados, lo que al menos ha quedado demostrado para infecciones virales (14).

Sin embargo los datos actuales aún reportan la presencia de rechazo agudo hasta en 33% de los pacientes trasplantados con incompatibilidad ABO, y se reporta una prevalencia de glomerulopatía del injerto de hasta 22% de los mismos, al año postrasplante. Se ha demostrado que esta alteración es debida a engrosamiento de la membrana basal de los capilares peritubulares, lo que aunado al rechazo mediado por anticuerpos contribuye al daño producido a las células endoteliales lo que puede asociarse al rechazo crónico. También se ha demostrado claramente la participación del complemento en pacientes con incompatibilidad ABO, con la presencia de depósitos de C4d también en la membrana basal de los capilares peritubulares, no obstante estos cambios se asocian también a rechazo

crónico, debido a que su aparición no se observan de forma inmediata tras el trasplante, sino a largo tiempo (15).

Por otra parte en los diversos sitios donde se puede obtener un injerto de un paciente con compatibilidad ABO los estudios demuestran que no se justifica el riesgo que representa realizar un trasplante renal con incompatibilidad ABO (13).

1.4 TIPO DE DONADOR: VIVO O CADAVER

Como se ha comentado existe una gran cantidad de pacientes con IRCT que se mantienen en espera de un trasplante renal por largo tiempo, mientras son tratados con las diversas modalidades de diálisis, lo cual además de resultar un tratamiento costoso, implica restricciones considerables para el estilo de vida del paciente.

Existen dos alternativas para recibir un trasplante renal; de donador vivo o cadavérico. Hay diversas consideraciones que pueden impactar al paciente dependiendo del tipo de donador, por ejemplo el tiempo de espera para un trasplante renal de donador vivo es habitualmente más corto que el que se debe esperar para un trasplante de donador cadavérico (16) (17) (18). Diversos estudios han mostrado que los resultados posteriores al trasplante son mejores cuando es debido a un donador vivo, y se propone que esto está en relación a una mejor planeación previa del tiempo quirúrgico, tanto para el donador como para el receptor, además de que el injerto es sometido a menor tiempo de isquemia fría. Otro factor que se debe tomar en cuenta es que a los donadores se les realiza un estudio minucioso de salud y solo los donadores que estén completamente sanos son aceptados, lo que implica que el riñón de un donador vivo se encuentra en condiciones óptimas. Cabe señalar que el periodo de diálisis al que son sometidos los pacientes a los que se planea trasplantar un riñón de donador vivo puede minimizarse o eliminarse (trasplante renal anticipado) (2) (19).

Existen dos prerequisites para que un Hospital acepte ingresar a un donador vivo a sus programas de trasplante; que el riesgo sea mínimo y que la decisión de donación sea voluntaria (2) (20).

La mortalidad pre operatoria para el donador está reportada alrededor de 0.03% y el rango de complicaciones serias alrededor de 0.2% (2).

1.5 COMPATIBILIDAD DE HLA.

El grado de compatibilidad del HLA ha sido tradicionalmente uno de los factores de riesgo más importantes que se asocian a pérdida del injerto renal. Se sabe que la menor compatibilidad de HLA se asocia a menor sobrevida a largo plazo del injerto, ya que se observa una mayor incidencia de episodios de rechazo agudo y crónico. Sin embargo ante esta realidad también se ha reconocido que el avance del tratamiento inmunosupresor ha reducido notablemente la importancia de la incompatibilidad de HLA como factor determinante para pérdida del injerto renal. Los antígenos HLA que adquieren una importancia relativa en el trasplante renal son de tipo A, B y DR, este último es al que se le confiere un mayor impacto sobre la sobrevida del injerto (21) (22).

Por otra parte los avances en inmunosupresión se han asociado al surgimiento de otros factores de riesgo para falla del injerto renal, entre las que se encuentran la recurrencia de la patología de base en el injerto, así como la toxicidad asociada a inhibidores de calcineurina, lo que toma personal relevancia en pacientes que tienen trasplante renal de donador vivo con HLA idénticos, donde se prefiere el uso de micofenolato (7) (23).

La cadena A del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MICA) es un gen polimórfico relacionado a HLA. El MICA se expresa en monocitos, queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, su función exacta no está clara, pero es reconocido por una sub población de células T intestinales gamma delta y puede desempeñar un papel en la activación de una sub población de las células NK (natural killers). Los anticuerpos dirigidos

contra el MICA pueden afectar negativamente a la función del injerto y la supervivencia. Además se ha descrito el antígeno H-Y, relacionado con el cromosoma Y, que tiene relevancia en caso de que un injerto de donador masculino sea trasplantado a un receptor femenino (24) (25).

1.6 TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

Tras la procuración de un riñón, se desencadena de forma inmediata la lesión renal por isquemia, que está dada por diversos mecanismos fisiopatológicos entre los que destacan la depleción de los niveles de ATP tisular, la acumulación de hipoxantina, la pérdida de función de la bomba Na⁺/K⁺, el desarrollo de edema intracelular la acumulación de ácido láctico, de radicales libres y de calcio en el citoplasma, entre otros.

Sin embargo el rápido flujo del injerto con una solución de preservación y el enfriamiento a 4°C constituye una estrategia que minimiza la lesión renal por isquemia e incrementa la viabilidad del riñón. Sin embargo irónicamente la permanencia prolongada bajo estas condiciones produce lesión directa al injerto por hipotermia, lo que sumado a la isquemia puede afectar la viabilidad del mismo seriamente. Además del daño por isquemia e hipotermia, debe tomarse en cuenta que también están intrínsecamente implicados la lesión renal asociada a la reperfusión y al consiguiente calentamiento del injerto al momento de ser trasplantado (26) (27). Es por esta situación que múltiples estudios han analizado intensamente la asociación del tiempo que transcurre el injerto renal en isquemia fría y la asociación que esto tiene con la pérdida del trasplante renal (28).

Los riñones de los donadores cadavéricos, son sometidos a un mayor periodo de isquemia fría en espera de resultados de los estudios de compatibilidad y/o de ser trasplantados a diferencia de los riñones de donadores vivos, que sufren un mínimo de tiempo de isquemia fría (26). Como consecuencia la supervivencia del injerto de donador vivo es mayor, inclusive sin tomar en cuenta la compatibilidad de HLA. Los estudios realizados en relación al tiempo de isquemia fría han mostrado que entre más se prolongue éste, más

aumenta la disfunción del injerto, la mortalidad del receptor, los costos y cuidados de salud. Inclusive existe la hipótesis de que un tiempo de isquemia fría prolongado puede asociarse a daño crónico (26) (27).

El número de pacientes en lista de espera de un trasplante renal se ha venido incrementado en todos los países del mundo y la elevada cifra de casos de pérdida del injerto relacionadas con un prolongado tiempo de isquemia fría contribuye a la escasez de injertos renales, ya que los receptores se ven obligados a retornar a las largas listas de espera de trasplante renal (26) (27).

Según el registro de la United Network of Organ Sharing (UNOS), el promedio de tiempo de isquemia fría se ha encontrado alrededor de 21 hrs en la última década, lo que continua siendo un problema constante que genera altos costos y graves consecuencias que amerita ser considerado científicamente (26) (27).

1.7 ENFERMEDADES DE BASE

Como parte del estudio del paciente con enfermedad renal crónica la etiología que desencadenó la misma es fundamental siempre que sea posible, debido entre otras cosas a que la prevención, la detección oportuna y el manejo adecuado representan la posibilidad de disminuir la incidencia de IRCT, como pandemia, además de que se ha observado que las diversas etiologías que participan del daño renal crónico, tienen también implicaciones considerables en el injerto.

1.7.1 DIABETES MELLITUS

La nefropatía diabética es la causa más común de IRCT en nuestras sociedades occidentales, y en países de primer mundo como el caso de USA representa hasta el 22% de las causas de IRCT de los pacientes con trasplante de riñón. La presencia de Diabetes

Mellitus tipo 2 previa ya sea como causa o no de la IRCT, se ha e asociado con muerte prematura del paciente, incluso posterior al trasplante renal si se compara con pacientes sanos (28).

Los cuidados que se deben tener con los receptores de un injerto renal que tienen Diabetes representan un verdadero reto, debido al incremento del riesgo cardiovascular, el incremento del riesgo de infecciones bacterianas o fúngicas y el control glucémico. Además el tratamiento con fármacos inmunosupresores deteriora la función de la célula beta del páncreas (28).

A pesar de estas consideraciones se recomienda ampliamente el trasplante renal en pacientes con IRCT por nefropatía diabética, ya que la sobrevida a 5 años se incrementa de 33% a 75%. A este tipo de pacientes se prefiere trasplantar un injerto de donador vivo, ya que algunos datos sugieren un mejor resultado, sin embargo de cualquier forma se proyecta un incremento de vida de 11 años entre pacientes diabéticos con IRCT que se someten a trasplante contra los que se mantienen en lista de espera (28).

Las guías KDOQI recomiendan referir a los pacientes con IRC a los centros de trasplante cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) desciende por debajo de 30mL/min, pero tratándose de pacientes diabéticos existen algunos consensos para referir a un paciente con TFG menor de 40mL/min (29).

Los pacientes diabéticos a quienes se planea realizar un trasplante renal deben tener una evaluación cardiaca previa al trasplante, que puede incluir además de la historia clínica, la exploración física, el ECG y la telerradiografía de tórax, un ecocardiograma de estrés con dobutamina o incluso cateterismo cardiaco y coronariografía, según sea el caso (28).

Es frecuente la presencia de insuficiencia vascular periférica en pacientes diabéticos, y para su evaluación también se sugiere evaluar el índice tobillo-brazo (28).

Posterior al trasplante renal en pacientes con diabetes se deben vigilar datos de desarrollo de neuropatía autonómica o periférica, pie diabético, infección de vías urinarias, desarrollo de neoplasias malignas, y recurrencia de la enfermedad en el injerto (29).

Se ha observado que entre el 80 al 100% de los pacientes diabéticos con trasplante renal desarrollan cambios histológicos de recurrencia de Nefropatía diabética, lo que puede presentarse tan pronto como 6 años. Teóricamente la recurrencia de la enfermedad se puede prevenir con un control glucémico estricto (28) (30).

La diabetes puede aparecer en un número considerable de pacientes, en el seguimiento posterior al trasplante renal, esta se define como “Diabetes de nueva aparición posterior al trasplante” y se asocia con incremento en la morbimortalidad del receptor, especialmente se encuentra incrementado el riesgo de eventos cardiovasculares. Los criterios diagnósticos son los mismos que se utilizan para diagnóstico de diabetes mellitus, exceptuando la HbA1c:

- Síntomas de diabetes más glucemia al azar $\geq 200\text{mg/dL}$.
- Glucemia en ayuno de al menos 8 hrs $\geq 126\text{mg/dL}$.
- Glucemia 2 h posterior a carga de glucosa anhidra de $75\text{g} \geq 200\text{mg/dL}$ (31).

La incidencia de diabetes de novo posterior al trasplante renal se reporta con un rango amplio que va desde 7 a 46%, y los factores de riesgo que se han asociado clásicamente al igual que en pacientes con diabetes son edad, obesidad, etnicidad afroamericana o hispana, e historia familiar de intolerancia a la glucosa, pero en este grupo particular de pacientes se han detectado otros factores de riesgo como la inmunosupresión, incompatibilidad HLA, donador del injerto del sexo masculino o donador cadavérico, infección por VHC o CMV, y la utilización de inmunosupresores tales como corticosteroides, tacrolimus, sirolimus y ciclosporina A (32).

Tiene relevancia clínica, debido a una disminución de la supervivencia que se reporta de 87% a 5 años, contra 93% en receptores que no desarrollan diabetes después del

trasplante. Se ha observado que incrementa el riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular 1.5 a 3, en comparación a los pacientes que no desarrollan diabetes. Además la supervivencia del injerto a 12 años se describe alrededor de 48%, contra 70% de los pacientes sin desarrollo de diabetes (32).

Como parte del tratamiento se plantea el descenso en lo posible de los esteroides, y de los inhibidores de calcineurina. No se utiliza metformina por el riesgo de acidosis láctica, pero se pueden utilizar insulinas, análogos de incretinas, inhibidores de DPP-4, meglitinidas preferentemente sobre sulfonilureas (32).

1.7.2 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

En cuanto al Lupus Eritematoso Sistémico se calcula que de 10 a 30% de los pacientes con glomerulonefritis lúpica de tipo proliferativa progresan a IRCT, dependiendo de la gravedad, de factores hereditarios, socioeconómicos y de la respuesta al tratamiento. Se ha señalado que la mayor parte de los pacientes al momento de desarrollar falla renal, presentan de forma asociada un descenso parcial y gradual de las manifestaciones extra renales y serológicas del lupus, aunque estas afirmaciones continúan siendo polémicas.

La mayor parte de los estudios han mostrado que los pacientes con IRCT secundaria a nefritis lúpica que son trasplantados, tienen una supervivencia del injerto que va de 5 a 10 años, lo que resulta similar a la que presentan pacientes sin esta enfermedad.

En relación a la recurrencia de enfermedad, muchas revisiones actuales reportan que los pacientes con nefritis lúpica que son trasplantados tienen una recurrencia de la enfermedad en el injerto que va de 2 a 9%, datos que también reflejan un descenso de la actividad inmunológica. Además reportan una recurrencia del lupus de alrededor de 5.7%. Sin embargo otros reportes recientes señalan la recurrencia de nefritis lúpica en el injerto de hasta 30%, cuando se han apoyado en biopsias del injerto, en pacientes con proteinuria (33).

1.8 COMPLICACIONES POSTERIORES AL TRASPLANTE

Existen diversas complicaciones que pueden presentarse en pacientes con trasplante renal y que se han evaluado en diversos estudios (34) (35)

1.8.1 RECHAZO HIPERAGUDO

El rechazo hiperagudo ocurre dentro de los primeros minutos hasta las primeras 24 horas que siguen al trasplante renal y es provocado por anticuerpos preformados del huésped de tipo anti-HLA, isoaglutininas contra sistema ABO o anticuerpos contra endotelio, los cuales se unen al endotelio vascular del injerto, activando la cascada del complemento y produciendo lesión endotelial directa y posteriormente los neutrófilos, macrófagos, y plaquetas son atraídos al sitio de unión del anticuerpo y causar daño celular. La agregación plaquetaria en el endotelio lesionado produce depósito de fibrina y trombosis vascular. También se ha descrito de rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos anti-endotelio que no se detectan con las pruebas cruzadas estándar que utilizan linfocitos del donador (36).

Generalmente el diagnóstico de rechazo hiperagudo lo hace el cirujano en el quirófano, debido al cambio de coloración del injerto que se pone cianótico, con mínima o nula diuresis y en el US doppler sin flujo renal. El estudio Histopatológico de una biopsia renal muestra coagulopatía intrarrenal, con oclusiones trombóticas en pequeños vasos y necrosis glomerular y cortical (37).

El rechazo hiperagudo suele prevenirse realizando pruebas cruzadas en el receptor del injerto, para evaluar la presencia de anticuerpos preformados que reaccionen contra las células del donados (38).

1.8.2 RECHAZO AGUDO DEL INJERTO RENAL

El rechazo agudo es el mayor factor de riesgo inmunológico para el desarrollo de disfunción del injerto renal. Sin embargo a partir de que se integraron los inhibidores de calcineurina al tratamiento inmunosupresor, los episodios han descendido desde 50 a 60% en los años 80^s hasta 10% en la actualidad (39) (40).

Los episodios de rechazo agudo tienen un impacto negativo en el injerto a largo plazo, son el mayor predictor de nefropatía crónica del injerto, aunque intervienen factores como el tiempo de rechazo, la severidad y el número de episodios, el grado de recuperación tras el tratamiento, (41) (42) etc.

Generalmente los pacientes se presentan con una elevación aguda de creatinina sérica, lo que sugiere disfunción subyacente del injerto, aunque es un dato relativamente tardío del desarrollo de rechazo agudo (43). Muchos pacientes se mantienen asintomáticos, y es infrecuente la presencia de fiebre, dolor o inflamación del injerto. También puede haber disminución del volumen urinario, hipertensión arterial, piuria o proteinuria y dentro de los hallazgos ultrasonográficos se puede encontrar aumento de los índices de resistencia de la arteria renal (44).

El estándar de oro para el diagnóstico es la biopsia renal para estudio histopatológico (45). Existen 2 principales formas histopatológicas de rechazo agudo de acuerdo al sistema de Banff:

- Rechazo agudo celular: Se caracteriza por presencia de infiltración intersticial de células mononucleares y ocasionalmente eosinófilos y disrupción de la membrana basal de los túbulos por el infiltrado celular.
- Rechazo agudo mediado por anticuerpos: Se caracteriza por evidencia morfológica de lesión tisular aguda, aloanticuerpos donador específicos, e evidencia inmunológica de un proceso mediado por anticuerpos, principalmente Cd4 positivos. Dentro de los hallazgos histológicos puede observarse edema del

endotelio capilar, necrosis arteriolar fibrinoide, trombos de fibrina, capilaritis glomerular y necrosis cortical en casos graves.

Las categorías recientes para la clasificación de acuerdo al sistema de Banff son:

1. Normal
2. Cambios mediados por anticuerpos
3. Cambios limítrofes
4. Rechazo mediado por células T
5. Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia etiológica específica
6. Otras

Actualmente con el desarrollo de los potentes inmunosupresores que se administran a los pacientes después del trasplante renal, ha descendido de forma considerable la tasa de episodios de rechazo agudo, que en algunos centros se reporta hasta del 10 a 15%. Al presentarse un episodio de rechazo agudo la posibilidad de una inmunosupresión debe ser evaluada, así como deben ser detectados de forma inmediata (46).

Como parte del tratamiento existen alternativas diversas, tales como pulsos de esteroide más anticuerpos (monoclonal o policlonal), modificaciones en el tratamiento inmunosupresor de base u otras alternativas como inmunoglobulina intravenosa, radioterapia al injerto o esplenectomía. (47) (48).

1.8.3 NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO (RECHAZO CRÓNICO)

Se ha observado que alrededor del 20% de los riñones trasplantados en USA desarrollan falla del injerto. La causa más común de falla del injerto después del primer año pos trasplante es una entidad clínico patológica aún no bien comprendida llamada rechazo crónico, nefropatía del trasplante, disfunción crónica del injerto renal, glomerulopatía del trasplante, lesión crónica del injerto o nefropatía crónica del injerto, que suele definirse como una disfunción del injerto renal que ocurre como mínimo tres meses después del

trasplante renal, en ausencia de rechazo agudo activo, toxicidad a drogas (principalmente a inhibidores de calcineurina) u otras enfermedades (49).

Existe una clasificación histológica que se denomina clasificación de Banff, que divide esta la lesión en tres grados:

- Grado I: Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular leve, con o sin hallazgos glomerulares o vasculares sugestivos de nefropatía crónica del injerto.
- Grado II: Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular moderada, con o sin hallazgos glomerulares o vasculares sugestivos de nefropatía crónica del injerto.
- Grado III: Fibrosis intersticial grave y atrofia tubular, con o sin hallazgos glomerulares o vasculares sugestivos de nefropatía crónica del injerto.

Se evalúan los cambios glomerulares, mesangiales y vasculares, pero no se integran a la gradación.

La Nefropatía crónica del injerto también se puede asociar con datos de respuesta humoral, como anticuerpos antidonador o depósito de fragmentos de complemento de tipo Cd4, lo que se suele llamar como rechazo crónico activo mediado por anticuerpos, dentro de la misma clasificación de Banff (50).

El diagnóstico se sospecha por la aparición gradual de un deterioro en la función del injerto, que se observa por el aumento paulatino de la concentración de la creatinina sérica, deterioro del control antihipertensivo y ocasional aparición de proteinuria (34) (51) (52).

Como parte del tratamiento se encuentra la prevención de episodios de rechazo agudo, además se ha señalado que el mantenimiento de niveles adecuados de inmunosupresión genera un poco de protección contra el desarrollo de rechazo crónico, pero suele ser ineficiente una vez que se ha instalado la nefropatía, también se ha señalado que los inhibidores de calcineurina (principalmente ciclosporina), pueden asociarse a deterioro a largo plazo del trasplante renal, lo que es difícil de diferencial de la nefropatía crónica del injerto, por lo que se ha justificado modificar los esquemas de inmunosupresión para

sustituir este grupo de fármacos por otros inmunosupresores con diferente mecanismo de acción, como los inhibidores de mTOR, micofenolato o incluso tacrolimus, a los que se puede adicionar azatioprina (53) (54).

Además se sugiere intervenir de forma estricta en el control antihipertensivo y de la proteinuria, por lo que se prefiere tratamiento con IECA o ARA II (55). Además del control de la hiperlipidemia. No hay otras alternativas con eficacia probada hasta el momento (56).

1.8.4 INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

Las infecciones del tracto urinario constituyen las infecciones que más frecuentemente se presentan en los receptores de trasplante renal y su impacto en el resultado del injerto y del receptor se había mantenido controvertido, algunos estudios asumen que se trata de una complicación relativamente benigna, mientras que otros, muestran resultados opuestos (57). Existen algunos factores de riesgo específicos que se han asociado a un incremento de la frecuencia de infecciones de vías urinarias en pacientes con trasplante de riñón, entre los que destacan edad avanzada, género femenino, reflujo vesico ureteral previo al trasplante, uso de azatioprina como inmunosupresor y trasplante de injerto de donador cadavérico (58).

El espectro de infecciones del tracto urinario que se han observado en pacientes con trasplante renal abarca desde bacteriuria asintomática, infección de vías urinarias, pielonefritis, hasta urosepsis, esta última se ha asociado a un incremento de la mortalidad del paciente trasplantado (59).

La presencia de bacteriuria asintomática en el paciente pos trasplantado de riñón según lo que señalan algunos autores, es clínicamente importante y requiere tratamiento, debido a que incrementa la producción de citocinas pro inflamatorias en el tracto urinario, además de que aumenta la frecuencia de infecciones de las vías urinarias superiores (59). Desde el punto de vista patogénico teóricamente la pielonefritis desencadena una cascada

inmunológica que pudiera llevar a rechazo agudo, además se ha asociado a necrosis papilar, rechazo crónico, pérdida del injerto, e incremento de la mortalidad. Sin embargo la mayoría de estos datos no han podido ser demostrados (57) (59).

No existen guías de tratamiento de bacteriuria asintomática en receptores de trasplante renal, por la carencia de síntomas y el temor a complicaciones. Estos episodios son frecuentemente tratados con criterios subjetivos liberales e indiscriminados, sin un claro beneficio clínico y con el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana. En algunos centros es frecuente el uso profiláctico de trimetoprim-sulfametoxazol durante los primeros 6 meses pos trasplante, a pesar de lo cual, las infecciones de vías urinarias sigue siendo frecuente (58).

La incidencia de infecciones de vías urinarias reportada recientemente en un centro de trasplantes en Tailandia mostró alrededor de 56.7% de bacteriuria en el primer mes pos trasplante, de los cuales en 48% es sintomática, 40% asintomática y en 12% urosepsis (59). Algunos estudios previos señalan valores que van desde 4 a 74% de infecciones de vías urinarias en pacientes trasplantados de riñón (58). En todas las revisiones el germen más frecuente como era de esperarse fue la *Escherichia coli* (57) (58) (59).

1.8.5 TROMBOSIS DEL INJERTO

Las causas de falla temprana del injerto renal son habitualmente de naturaleza técnica, como trombosis del injerto, ya sea arterial, venoso o de ambos. Es una complicación catastrófica que frecuentemente lleva a pérdida del injerto (36).

La trombosis del injerto generalmente se desarrolla dentro de las primeras dos semanas post operatorias y se reporta en alrededor del 6% de los riñones trasplantados. La pérdida de un injerto renal se asocia a una mortalidad significativa cuando es debida a trombosis del injerto (36).

En la mayoría de los centros de trasplante, la supervivencia de injerto al primer año está entre 90 y 95% (60). En España la vida media de los injertos renales que sobreviven el primer año pos trasplante es de alrededor de 14.2 años, lo que no se ha incrementado de forma estadísticamente significativa desde los trasplantes realizados en 31 año de 1990, aunque es una sobrevida ejemplar (61).

1.9 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

1.9.1 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE INDUCCIÓN

Todos los receptores de injerto renal requieren tratamiento inmunosupresivo de inducción, para prevenir rechazo agudo y pérdida del injerto. No existe sin embargo un tratamiento óptimo de inducción. La mayor parte de los estudios controlados sugieren que es más efectiva una terapia combinada de inducción con anticuerpos biológicos más el tratamiento inmunosupresor convencional (62) (63) (64).

Dentro de los tratamientos inmunosupresores mediante anticuerpos se encuentran:

- Anticuerpos anti-linfocitos: que pueden ser:
 - o Monoclonales:
 - Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD52 panlinfocítico
 - OKT3 que es un anticuerpo murino anti-CD3
 - o Policlonales: Globulinas anti-timocitos
 - ATGAM (ATGs)
 - Timoglobulina (rATG)
- Anticuerpos contra receptor de interleucina 2:
 - o Daclixumab
 - o Basilixumab

Combinado a cualquiera de estos agentes se recomienda un corticosteroide a altas dosis o un inhibidor de calcineurina o un antimetabolito a dosis convencionales (64).

1.9.2 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE MANTENIMIENTO

El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento se administra a todos los receptores de trasplante renal, y depende del grado de histocompatibilidad que comparta con su donador (0, 1 o 2 haplotipos de HLA), con el tratamiento se intenta prevenir el rechazo agudo y la pérdida del injerto renal, si bien se requiere un nivel adecuado de inmunosupresión para inhibir la respuesta inmune del injerto, el nivel del inmunosupresor se va disminuyendo con el tiempo, a la par que disminuye el riesgo de rechazo agudo, para que también descienda el riesgo de infecciones y malignidad (43). El tipo de inmunosupresión puede ser variado para reducir también el riesgo de desarrollar nefropatía crónica del injerto (rechazo crónico), que es la causa subyacente más común de pérdida del injerto a largo plazo (23).

No existe un tratamiento inmunosupresor de mantenimiento establecido, sino varios regímenes de inmunosupresores combinados, con diferentes mecanismos de acción, con lo que se disminuya la morbimortalidad y se privilegie la eficacia inmunosupresora. La mayoría de los centros de trasplantes utilizan regímenes de mantenimiento con un esteroide oral; prednisona, un inhibidor de calcineurina; ciclosporina o tacrolimus y un antimetabolito; azatioprina o micofenolato. El sirolimus y el everolimus son inhibidores de mTOR, usados en algunos centros de trasplante en triple esquema de tratamiento, en lugar de un inhibidor de calcineurina o de un antimetabolito (65) (66) (67).

2. JUSTIFICACION:

Los pacientes que son sometidos a un trasplante renal, tras la pérdida del injerto son llevados nuevamente a terapia sustitutiva, pero además quedan sensibilizados contra diferentes antígenos, y requieren mínimo 6 meses para intentar otro trasplante, previa realización de PRA menor al 10% (panel reactivo de anticuerpos). En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” no se conocen completamente los factores de riesgo asociados a pérdida del injerto renal, por lo que al realizar este estudio se pretende conocerlos e implementar medidas de prevención. Debido a que ya se cuenta con un número importante de trasplantes renales, en nuestro Hospital, es importante evaluar cuales han sido los factores asociados a pérdida del injerto renal, de forma inmediata y en el seguimiento, datos que permitirán determinar factores de riesgo que puedan ser modificables, para identificarlos de forma temprana en el grupo de pacientes en espera de un trasplante renal, con el fin de mejorar la sobrevivencia del injerto renal y así evitar en lo posible la pérdida del mismo.

3. OBJETIVO GENERAL:

Identificar las causas de pérdida del injerto renal en los primeros 119 trasplantes que se han realizado en nuestro Hospital.

4. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- a) Identificar los factores de riesgo demográficos que influyen en la pérdida del injerto renal.
- b) Detectar el riesgo asociados a la compatibilidad HLA, al tipo de donador y al rechazo agudo y su participación en la pérdida del injerto.
- c) Determinar si existe asociación entre las etiologías de la insuficiencia renal con la evolución del injerto.
- d) Valorar la evolución del injerto en relación con los diversos esquemas de inmunosupresión tanto de inducción, como de mantenimiento que se utilizan en los pacientes trasplantados.
- e) Evaluar la importancia de la necrosis tubular aguda, trombosis de la arteria renal y las complicaciones vasculares y lesiones de vías urinarias trans operatorias y su correlación con la pérdida del injerto.
- f) Analizar la participación del tiempo de isquemia fría y del retraso en la función del injerto en relación a la pérdida del injerto.

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 PROCEDIMIENTO:

Se trata de un estudio analítico, observacional, retrospectivo, comparativo, de casos y controles, longitudinal y de investigación clínica.

Se realizó una revisión de los expedientes de pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, desde Octubre de 2003 a Febrero de 2011. Se seleccionaron para el grupo de casos los pacientes que perdieron el injerto renal y en el grupo de control los pacientes trasplantados que conservaron el injerto.

Para la recolección de la información se diseñó una hoja de Excel especial tanto de los casos como de los controles para anotar los datos recabados en los expedientes. Se realizó una evaluación y revisión de la bibliografía actual.

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes sometidos a trasplante renal desde Octubre del 2003 hasta febrero de 2011

5.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes que cuenten con expediente incompleto

5.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

No hay

5.5 DEFINICIÓN DE CRITERIOS Y VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento del receptor	Numérica, continua	Años
Género	Diferenciación sexual fenotípica	Nominal, dicotómica	Masculino/ Femenino
Hemotipo del receptor	Grupo sanguíneo y Rh	Nominal	A, B, O / Rh +, Rh -
Hemotipo del donador	Grupo sanguíneo y Rh	Nominal	A, B, O / Rh +, Rh -
Causa de insuficiencia renal	Entidad patológica que causó la insuficiencia renal	Nominal	DM, NTI, GN, LES, riñón único, litiasis, congénito, desconocido
Tipo de donador	Donador vivo: persona mayor de 18 años de edad, que se encuentra clínicamente sana, corroborado con estudios de laboratorio y gabinete. Donador cadavérico: Sujeto con muerte encefálica corroborado por EEG, a quien se le realizan estudios de laboratorio y gabinete que son normales	Nominal, dicotómica	Vivo, Cadavérico
Compatibilidad de HLA	Número de antígenos HLA que compartían el donador y el receptor	Numérica, ordinal	0, 1, 2

Rechazo hiperagudo	Presencia de rechazo al injerto renal al momento de la revascularización, mediado por mecanismos inmunológicos y demostrado histológicamente	Nominal, dicotómica	Sí/No
Rechazo agudo	Presencia de rechazo al injerto renal, en los primeros 3 meses pos trasplante, que se da por mecanismos celular o humoral y que se corrobora por biopsia	Nominal, dicotómica	Si / No
Rechazo crónico	Presencia de nefropatía crónica al injerto renal que se presenta durante el seguimiento posterior a 3 meses pos trasplante, corroborado por biopsia	Nominal, dicotómica	Si / No
Pérdida del injerto renal	Cese definitivo de la función del injerto que puede ser consecuencia de diversas complicaciones	Nominal	Si/No
Tiempo de isquemia fría	Tiempo transcurrido en el cual el riñón se mantiene en una solución de preservación con hielo hasta que inicia el tiempo vascular del injerto renal	Numérica, continua	Horas

Necrosis tubular aguda	Trastorno renal que involucra daño a las células de los túbulos renales, ocasionando una insuficiencia renal aguda, corroborado por FENA y/o biopsia	Nominal, dicotómica	Si / No
Esquema inmunosupresor de inducción	Tipo de medicamentos inmunosupresores que el paciente recibió previo al trasplante	Nominal	Daclizumab Basilizumab Metilprednisolona
Esquema inmunosupresor inicial	Tipo de medicamentos inmunosupresores que el paciente recibió después de ser trasplantado	Nominal	Prednisona Ciclosporina A Azatioprina Tacrolimus Mofetil micofenolato Sirolimus
Esquema inmunosupresor final	Tipo de medicamentos inmunosupresores que el paciente recibió al final del seguimiento	Nominal	Prednisona Ciclosporina A Azatioprina Tacrolimus Mofetil micofenolato Sirolimus
Creatinina sérica al mes	Valor de creatinina obtenida al mes del trasplante	Numérica, continua	Miligramos por decilitro
Creatinina sérica a los 3 meses	Valor de creatinina obtenido a los 3 meses del trasplante	Numérica, continua	Miligramos por decilitro
Creatinina sérica al año	Valor de creatinina obtenido al año del trasplante	Numérica, continua	Miligramos por decilitro

Creatinina sérica a los 5 años	Valor de creatinina obtenido a los 5 años del trasplante	Numérica, continua	Miligramos por decilitro
Sobrevida del paciente	Tiempo de vida del paciente desde el momento en que se realizó el trasplante hasta el seguimiento y o su muerte	Numérica, continua	Años
Sobrevida del injerto	Tiempo de vida útil del injerto renal desde el momento en que se realizó el trasplante hasta el momento de corte del estudio o la pérdida completa de función	Numérica continua	Años
Causa de pérdida del injerto	Patología que desencadenó la pérdida del injerto renal	Nominal	Trombosis, rechazo hiperagudo, rechazo agudo, rechazo crónico, sepsis.
Muerte del paciente	Cese irreversible de las funciones vitales del paciente que fue sometido a trasplante renal	Nominal, dicotómica	Si/No

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

VARIABLES NOMINALES EN PORCENTAJE Y CONTINUAS EN PROMEDIO, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, SE CONSTRUIRÁN TABLAS DE 2x2 PARA CÁLCULO DE RAZÓN DE MOMIOS; LA COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES CONTINUAS ENTRE LOS GRUPOS CON T DE STUDENT.

5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

SE RESPETARÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE LOS PACIENTES Y DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LOS EXPEDIENTES

6. RESULTADOS

6.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS (ver tabla 1)

Entre octubre de 2003 a febrero de 2011 se realizaron 119 trasplantes renales protocolizados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, de Morelia Michoacán, mismos que fueron incluidos en este estudio, de los cuales 34 pacientes (28.5%), tuvieron una evolución final adversa, es decir que presentaron pérdida del injerto renal, ya sea que hubieran desarrollado una complicación inmediata o tardía y se hubieran sometido a nefrectomía del injerto, o que tras la misma hubieran fallecido, o los pacientes que desarrollaran nefropatía crónica del injerto (rechazo crónico). Estos 34 pacientes fueron incluidos en el estudio dentro del grupo de casos. Los otros 85 pacientes (71.4%), cursaron con buena evolución final, es decir, conservaron el injerto con buena función renal al momento del cierre del estudio, independientemente de las complicaciones inmediatas que hubieran presentado posterior al trasplante, y estos fueron asignados al grupo control.

El promedio de edad en el grupo de casos fue de 31 ± 11 años, mientras que en el grupo control el promedio fue de 29 ± 11 años, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en estos grupos. En cuanto al sexo, los receptores de injerto renal, en el grupo de casos representan 70.6% de sexo masculino y 29.4% de pacientes de sexo femenino, mientras que los receptores de injerto renal del grupo control son 64.7% masculinos y 35.3% femeninos, por otra parte en el caso del sexo del donante del injerto la proporción en el grupo de casos fue similar a la del donante; 70.6% de varones y 29.4% de mujeres, mientras que en el grupo control 69.4% de los donadores eran hombres y 35.3% mujeres ante estos datos para las diferencias de sexo tanto en receptor, como en donador del injerto tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Figura 1).

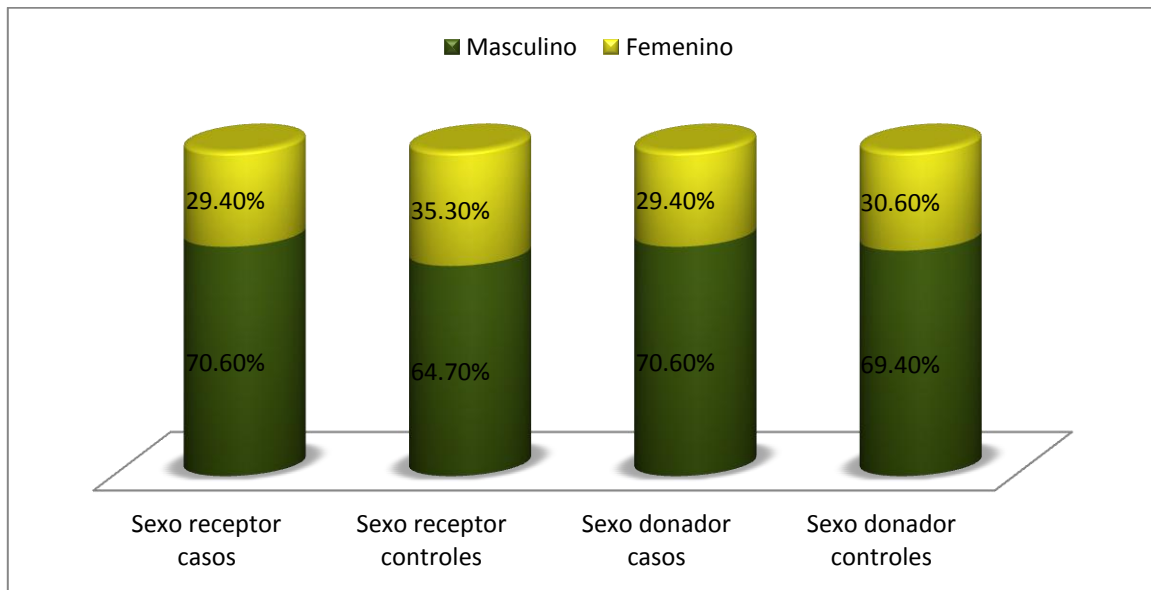


Figura 1: Porcentaje de sexo de los receptores y donadores de injerto renal de casos y controles

En el análisis del grupo sanguíneo en los receptores de injerto renal (figura 2), es de destacar que del grupo de pacientes que perdieron el injerto renal 35.3% pertenecían al hemotipo A+, mientras que en el grupo control, solo pertenecían a este grupo el 16.5% de los receptores. Esta variable presentó diferencias estadísticamente significativas, presentándose un valor de p de 0.024. Para el resto de los grupos sanguíneos, en el grupo de casos se presentó el hemotipo O+ en 55.9%, mientras que en el grupo de controles fue de 74.1%, el valor de p para este hemotipo fue de 0.095. En cuanto al hemotipo B+ en el grupo de casos estaba presente en 8.8% de los receptores, mientras que en el grupo de controles se encontraba en 7% de los mismos. De los grupos A- y O- no se encontraba ningún receptor en el grupo de casos, mientras que en el grupo de controles se encontró en 1,2%. A excepción del hemotipo A+, que se ha señalado, no hubo diferencias estadísticamente significativas para otros hemotipos entre los pacientes con mala evolución final, en relación a los pacientes que conservaron el injerto.

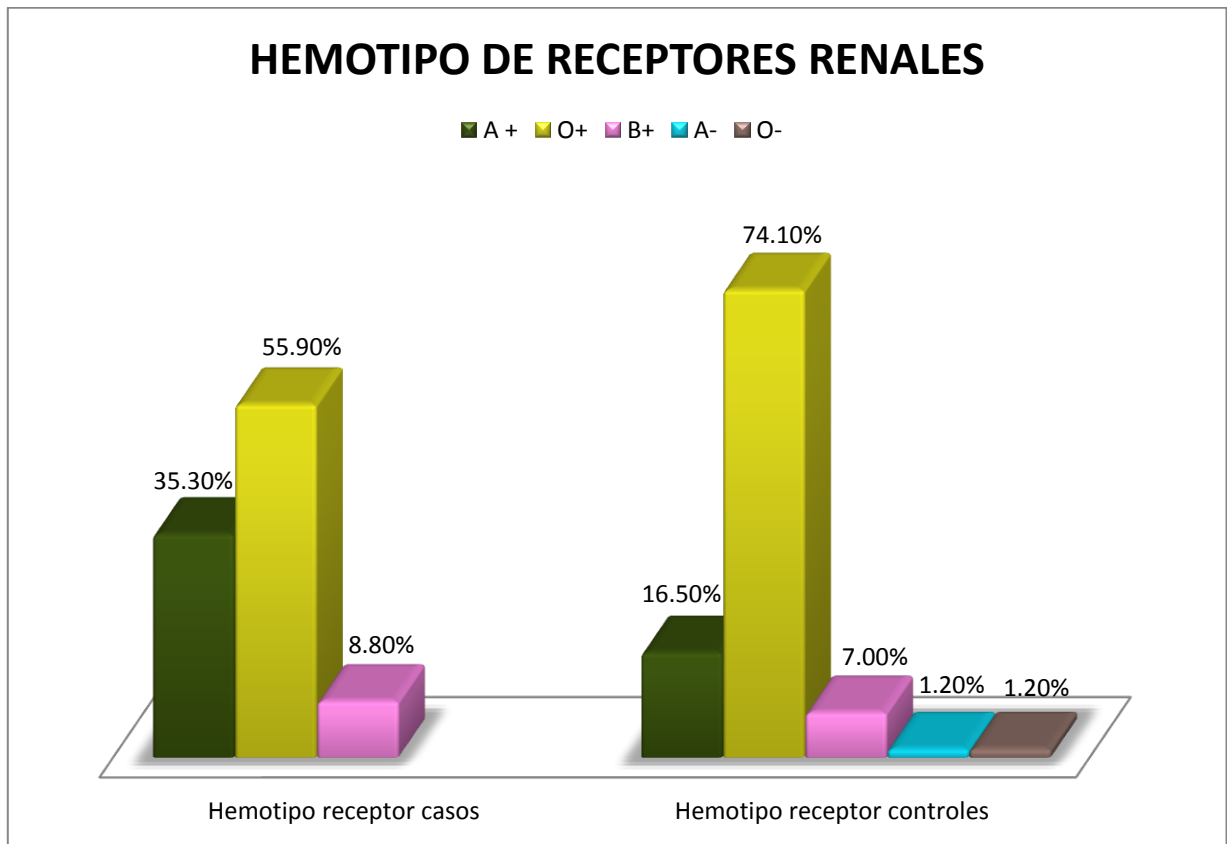


Figura 2: Grupo sanguíneo al que pertenecen los receptores de injerto renal de casos y controles

6.2 VARIABLES CLÍNICAS (ver tabla 1)

El tiempo de isquemia fría promedio en el grupo de pacientes con pérdida del injerto fue de 513 ± 463 minutos, mientras que en el grupo control fue de 402 ± 390 minutos, con un valor de p de 0.18, por lo que a pesar de ser mayor en el grupo de casos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Dentro de las causas primarias de IRCT en ambos grupos (Figuras 3 y 4), no se pudo determinar la causa en la mayor parte de los pacientes, en el grupo de casos 64.7% la causa era desconocida, mientras que en grupo de controles hasta el porcentaje de etiología no determinada fue de 80%, con un valor de p de 0.079, por lo que no alcanza significancia

estadística. Las glomerulopatías primarias como causa de IRCT se encontraron en 8.8% de los pacientes que perdieron el injerto, contra solo 1.2% de los pacientes con buena evolución, lo que presentó significancia estadística, con un valor de p de 0.036. En cuanto a la litiasis renoureteral como etiología de insuficiencia renal, se encontró en 2.9% de los casos y en 2.4% de los controles, con valor de p de 0.85, que no es estadísticamente significativo. Al analizar la Diabetes Mellitus como causa de IRCT se encontró en el 11.8% de los pacientes que perdieron el injerto y en 8.2% de los pacientes que cursaron con buena evolución, el valor de p fue de 0.54. Dentro del grupo de casos no se encontró ningún paciente con riñón único como causa de IRCT, mientras que esta alteración se presentó en 2.4% de los controles, con valor de p de 0.36. En el caso de la nefritis túbulointersticial se encontró como factor etiológico en 2.9% de los casos, mientras que no se presentó en ningún caso del grupo de controles, con valor de p de 0.11. Finalmente el Lupus eritematoso sistémico se presentó en 8.8% de los casos y en 5.9% de los controles con un valor de p de 0.56%.

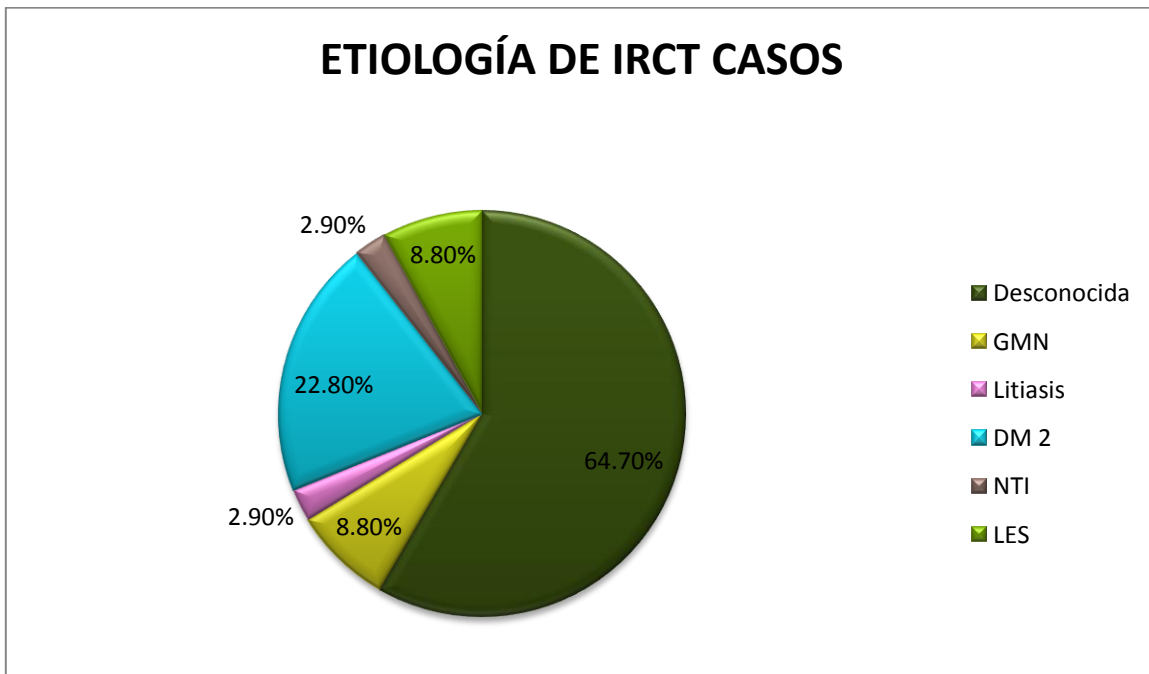


Figura 3: Se observan las causas de IRCT del grupo de casos

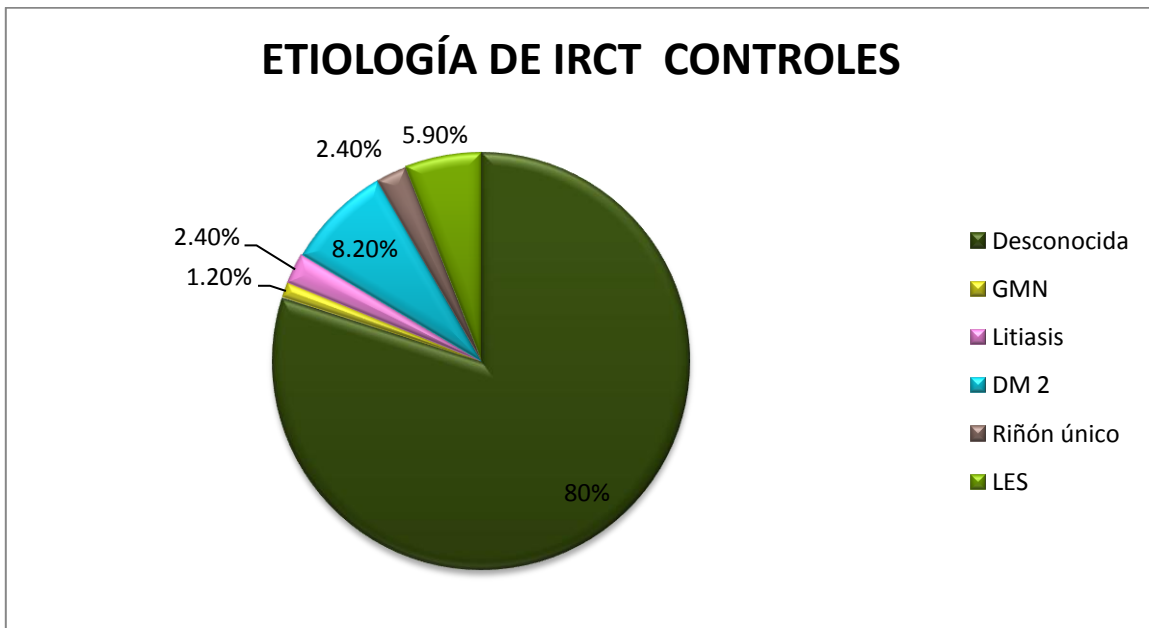


Figura 4: Se observan las causas de IRCT del grupo de controles

En cuanto al tipo de donador el 41.2% de los donadores de los pacientes que perdieron el injerto renal fueron donador vivo, mientras que el 52.8% de los injertos fueron de donadores fallecidos. En los pacientes con buena evolución el 42.3% recibieron un injerto renal de donadores vivos, y el 57.7% de donador fallecido. Para ambos tipos de donador el valor de p fue 0.90, sin ser estadísticamente significativo.

En el caso de la compatibilidad al HLA (Figura 5), el 67.6% de los casos no tenían ningún haplotipo en común, del mismo modo en el grupo de controles 72.9% de los pacientes tampoco tenían haplotipos en común, para este dato el valor de p fue de 0.56. En el 26.5% de los casos se presentaba un haplotipo en común entre donador y receptor, y en el grupo de controles el 25.9% de los receptores presentaba un haplotipo en común con su donador, con valor de p de 0.94. Solo 5.9% de los pacientes que perdieron el injerto presentaba 2 haplotipos en común con su donador, pero en el grupo de controles este dato se observó en el 1.2%, con valor de p de 0.13%. Ante estos datos no se observan diferencias estadísticamente significativas para el número de haplotipos del HLA que compartían los receptores con sus donadores de injerto renal, en ambos grupos.

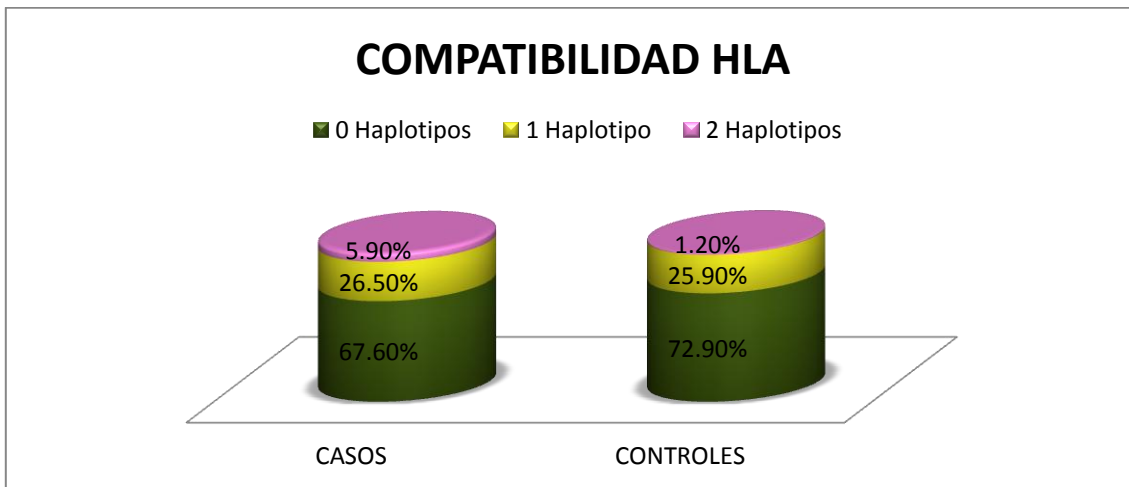


Figura 5: Nivel de compatibilidad donador-receptor de casos y controles

Al analizar la presencia de Hipertensión arterial sistémica (Figura 6) nos encontramos con que el 97% de los pacientes que perdieron el injerto tenían hipertensión arterial previamente al trasplante, a diferencia de los pacientes que cursaron con buena evolución, donde solo se observó hipertensión arterial previa al trasplante en 82% de los pacientes, lo que si presentó diferencias estadísticamente significativas, con un valor de p de 0.033. A diferencia de estos datos la presencia de hipertensión arterial posterior al trasplante se presentó en 67.6% de los casos y en 70.58% de los controles, con valor de p de 0.75, lo que no tiene diferencias estadísticas significativas.

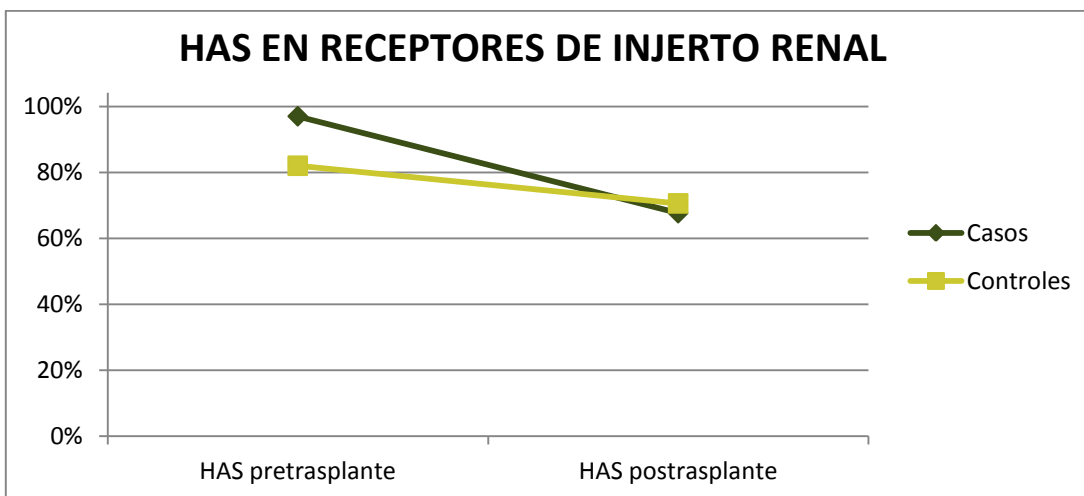


Figura 6: Porcentaje de pacientes con Hipertensión arterial antes y después del trasplante renal

Dentro del análisis estadístico de la evolución inicial (Figura 7), nos encontramos con que solo el 17.6% de los casos curso con una buena evolución inicial posterior al trasplante renal, contra 77.6% de los controles, que cursaron con buena evolución inicial posterior al trasplante, lo que muestra un valor de $p < 0.001$, con significancia estadística. Dentro del grupo de casos el 70.6% de los pacientes presentó al menos un episodio de rechazo agudo, contra el 31.7% de los pacientes del grupo control, lo que muestra un valor de $p < 0.001$. En cuanto a la presencia de necrosis tubular aguda como complicación posterior al trasplante, se presentó en 20.6% de los pacientes con pérdida del injerto y en 11.7% de los pacientes con buen resultado al final del seguimiento, el valor de p fue de 0.21, por lo que no hubo significancia estadística. La presencia de trombosis de la arteria renal como complicación, se presentó en 29.4% de los pacientes que perdieron el injerto, contra solo 2.3% de los pacientes que cursaron con buena evolución final, con un valor de $p < 0.001$, estadísticamente significativo. La presencia de infección de vías urinarias se observó en 2.9% de los casos y en ningún paciente del grupo control con valor de p de 0.11. Las complicaciones vasculares en el trans operatorio se observaron en 5.9% de los pacientes que perdieron el injerto renal y en 4.7% de los pacientes que no lo perdieron, con valor de p de 0.70. Las lesiones de la vía urinaria en el trans operatorio se presentaron en 2.9% del grupo de casos y en ningún paciente del grupo control, el valor de p fue de 0.11. La presencia de retraso en la función del injerto se presentó en 64.7% de los pacientes que perdieron finalmente el injerto renal, contra el 14.1% de los pacientes del grupo control, lo que nos da un valor de $p < 0.001$, que resulta estadísticamente significativo. Finalmente por retraso en la función del injerto se dializaron 1.2% de los controles, y ningún paciente del grupo de casos, con valor de p de 0.52.

Al analizar la evolución final posterior al trasplante dentro de los pacientes del grupo que perdieron el injerto renal 29.41% de los pacientes desarrollaron rechazo crónico, al 32.4% de los pacientes de este grupo se les realizó nefrectomía del injerto debido a las diversas complicaciones que presentaron y fallecieron 47.05% de los 34 pacientes del grupo de casos, debido a diversas complicaciones.

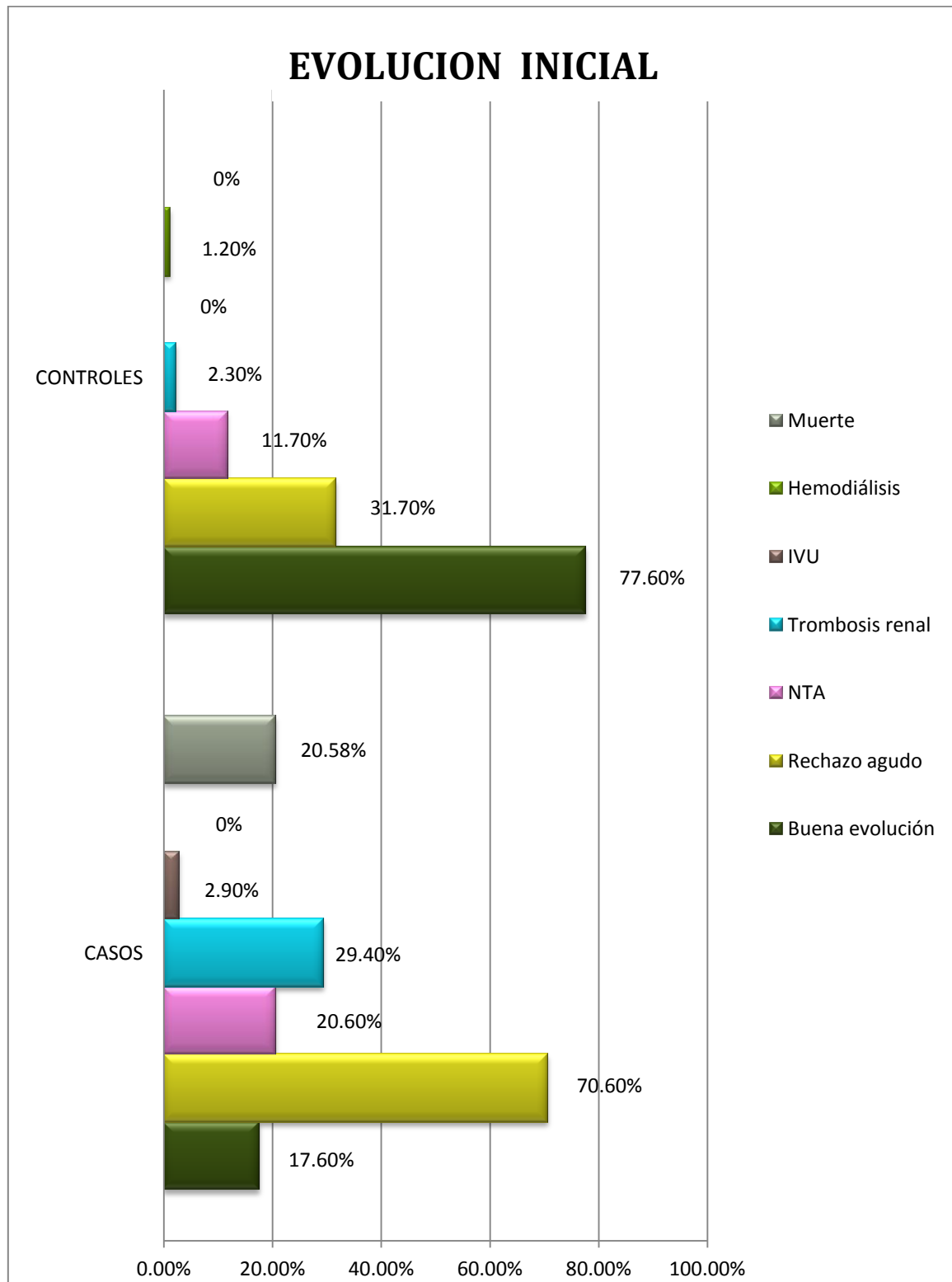


Figura 7: Evolución inicial pos trasplante de casos y controles

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS BASALES			
VARIABLES	CASOS	CONTROLES	p
	(n=34)	(n=85)	
Edad (años)	31 ± 11	29 ± 11	
Sexo receptor (%)			0.53
Masculino	70.6	64.7	
Femenino	29.4	35.3	
Sexo donador (%)			0.89
Masculino	70.6	69.4	
Femenino	29.4	30.6	
Hemotipo receptor (%)			
A +	35.3	16.5	0.024 *
O +	55.9	74.1	0.095
B +	8.8	7.0	0.75
A -	-	1.2	0.52
O -	-	1.2	0.52
Hemotipo donador (%)			
A +	29.4	15.3	0.078
O +	64.7	75.3	0.24
B +	5.9	7.0	0.81
A -	-	1.2	0.52
O -	-	1.2	0.52
Tiempo de isquemia fría (min)	513 ± 463	402 ± 390	0.18
Causa de insuficiencia renal (%)			
Desconocida	64.7	80	0.079
GMN	8.8	1.2	0.036 *
Litiasis	2.9	2.4	0.85
DM 2	11.8	8.2	0.54
Riñón único	-	2.4	0.36
NTI	2.9	-	0.11
LES	8.8	5.9	0.56
Tipo de donador (%)			
Vivo	41.2	42.3	0.90
Cadavérico	58.8	57.7	0.90

Compatibilidad de HLA (%)			
0 haplotipos	67.6	72.9	0.56
1 haplotipo	26.5	25.9	0.94
2 haplotipos	5.9	1.2	0.13
HAS pre trasplante (%)	97.0	82.3	0.033*
HAS pos trasplante	67.6	70.58	0.75
Evolución inicial (%)			
Buena evolución	17.6	77.6	< 0.001*
Rechazo agudo	70.6	31.7	< 0.001*
Necrosis tubular aguda	20.6	11.7	0.21
Trombosis de arteria renal	29.4	2.3	< 0.001*
Infección de vías urinarias	2.9	-	0.11
Problema vascular	5.9	4.7	0.70
Lesión de vías urinarias	2.9	-	0.11
Necesidad de HD	-	1.2	0.52
Muerte del paciente	20.58	-	< 0.001*
Retraso en la función del injerto (%)	64.7	14.1	< 0.001*
Evolución final (%)			
Buena evolución	-	100	< 0.001*
Rechazo crónico	29.41	-	< 0.001*
Nefrectomía	32.4	-	< 0.001*
Muerte del paciente	47.05	-	< 0.001*

6.3 FACTORES DE RIESGO DE PERDIDA DEL INJERTO RENAL (ver tabla 2)

Al analizar las complicaciones tempranas posteriores al trasplante del injerto renal para detectar el riesgo que representan de forma individual para la pérdida del injerto, nos encontramos con que presentar al menos un episodio de rechazo agudo tiene una razón de riesgo de 3.2 (IC del 95% de, 1.68 a 6.08, $p < 0.001$). La presencia de trombosis de la arteria renal tiene una razón de riesgo de 3.71 (IC del 95% de 2.4 a 5.73, $p < 0.001$). La presencia de retraso en la función del injerto tiene una razón de riesgo de 4.58 (IC del 95% de 2.56 a 8.18, $p < 0.001$). Para el resto de variables no se encontró significancia estadística (figura 8).

TABLA 2

FACTORES ASOCIADOS A INCREMENTO DE RIESGO DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL			
FACTOR DE RIESGO	OR	IC DEL 95%	<i>p</i>
Rechazo agudo	3.20	1.68 a 6.08	< 0.001*
Trombosis de la arteria renal	3.71	2.40 a 5.73	< 0.001*
NTA	1.37	0.68 a 2.79	0.21
IVU	3.57	2.67 a 4.77	0.11
Lesión vascular	0.69	0.11 a 4.08	0.70
Lesión urinaria	3.57	2.67 a 4.77	0.11
Rechazo crónico	2.13	1.21 a 3.75	< 0.001*
HAS pre trasplante	5.17	0.76 a 35.25	0.033
Retraso en la función del injerto	4.58	2.56 a 8.18	< 0.001*

*Significancia estadística

6.4 FACTORES PROTECTORES DEL INJERTO RENAL (Ver tabla 3)

Al analizar los factores que pudieran resultar favorables para el mantenimiento del injerto renal, nos encontramos que la administración de un anticuerpo monoclonal contra receptor de interleucina 2 (daclixumab o basilixumab) como parte del protocolo del trasplante renal tiene una razón de momios de 1.57 (IC del 95% de 1.08 a 2.28, p 0.002), mientras que la utilización de micofenolato como parte del tratamiento inmunosupresor de forma inicial tiene una razón de Momios de 1.78 (IC del 95% de 1.17 a 2.7, p 0.002). El resto de las medidas terapéuticas como hemodiálisis posterior al trasplante y los otros inmunosupresores no mostraron significancia estadística (figura 9).

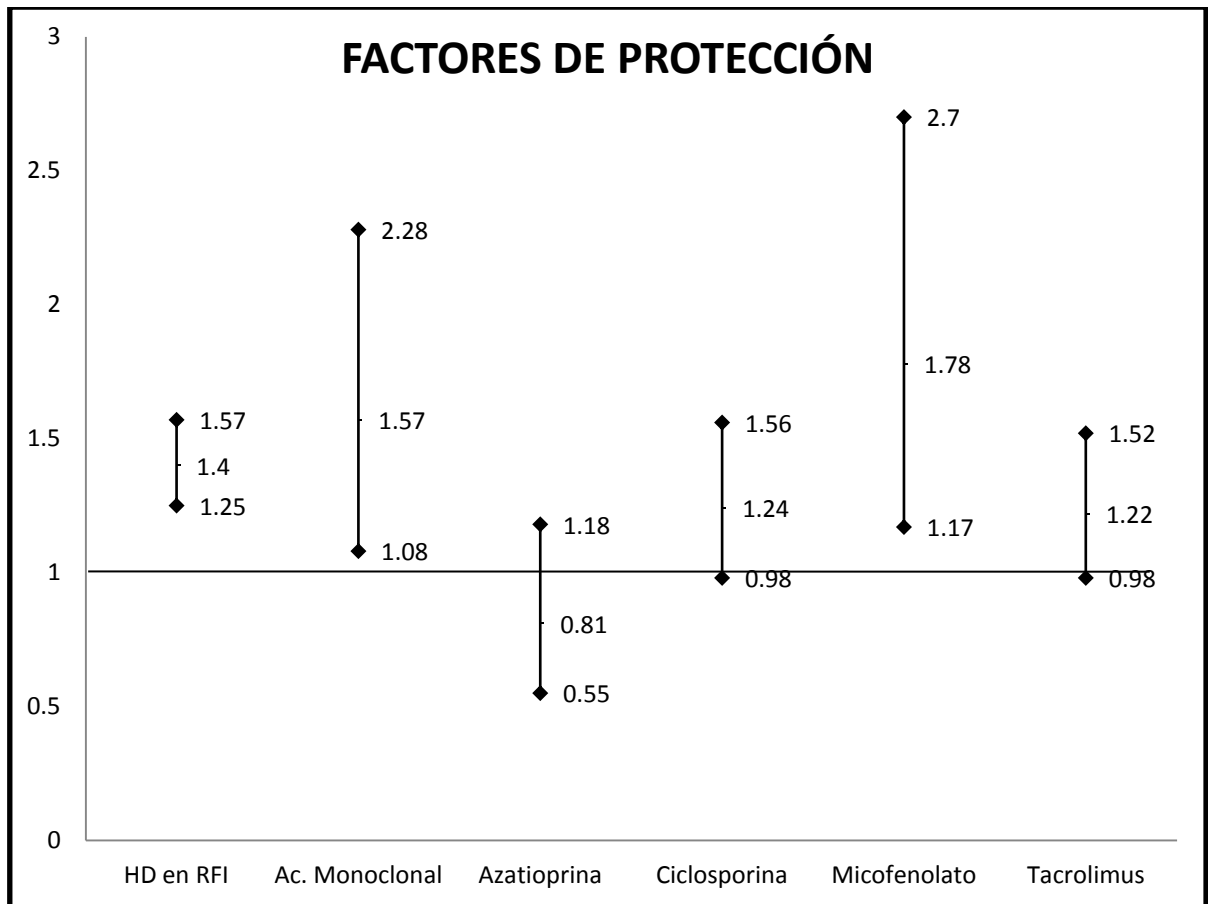


Figura 9: Factores asociados a protección del injerto renal (OR e IC del 95%)

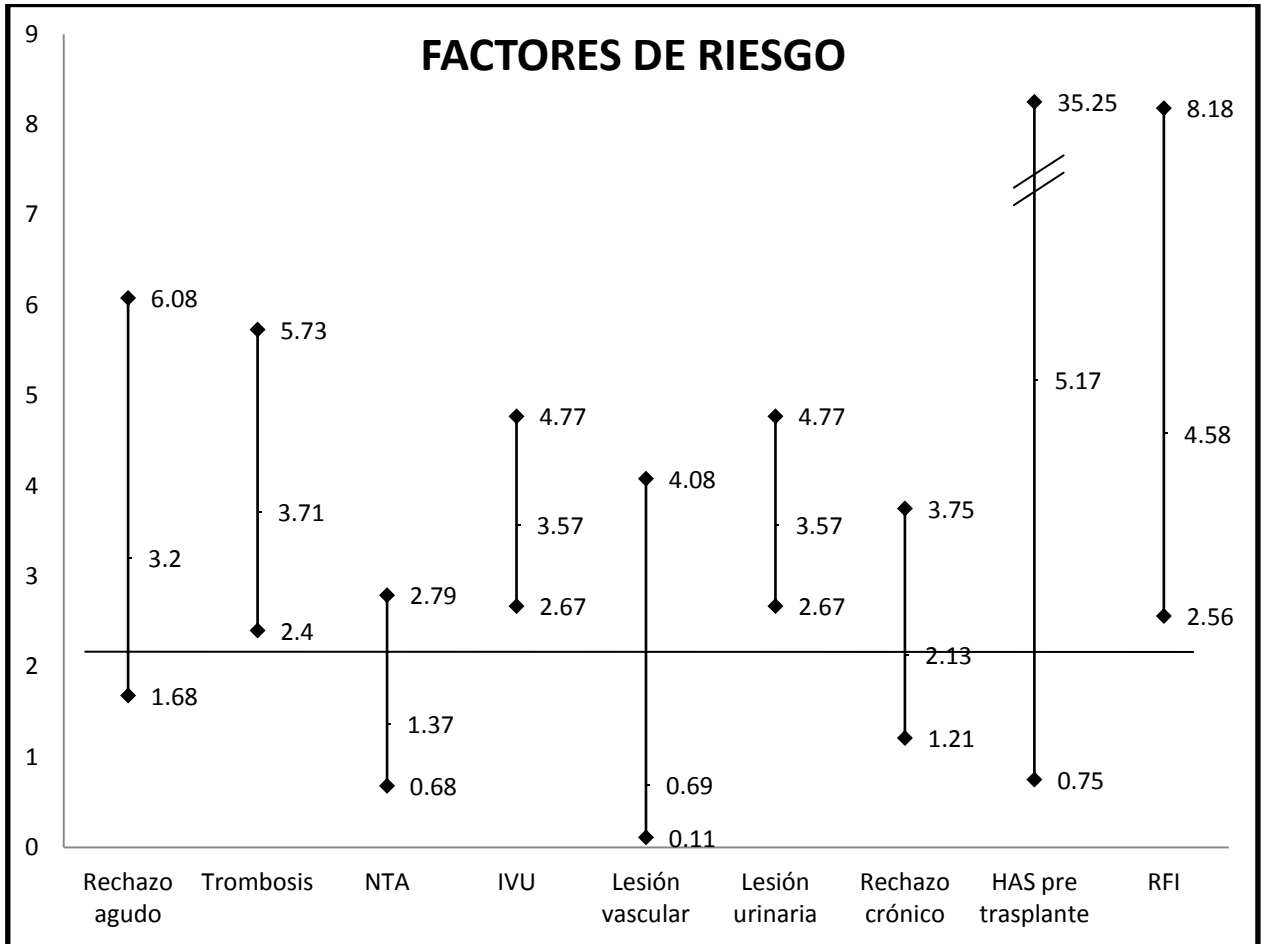


Figura 8: Factores de riesgo asociados a pérdida del injerto renal (OR e IC del 95%)

TABLA 3

FACTORES TERAPÉUTICOS ASOCIADOS A PROTECCIÓN DEL INJERTO RENAL			
FACTOR PROTECTOR	OR	IC DEL 95%	<i>p</i>
Hemodiálisis en RFI	1.40	1.25 a 1.57	0.52
Ac. Monoclonal	1.57	1.08 a 2.28	0.002*
Azatioprina inicial	0.81	0.55 a 1.18	0.21
Ciclosporina inicial	1.24	0.98 a 1.56	0.063
Micofenolato inicial	1.78	1.17 a 2.70	0.002*
Tacrolimus	1.22	0.98 a 1.52	0.08

*Significancia estadística

7. DISCUSIÓN

Un programa de trasplantes implica un grupo multidisciplinario, de gran complejidad y requiere una gran cantidad de recursos, afortunadamente en nuestro Hospital contamos con un apoyo para inmunosupresores de gratuidad, en donde el gobierno del Estado de Michoacán asume los gastos durante el primer año post trasplante renal, tiempo en el que el paciente se reincorpora a sus actividades laborales o académicas. El programa de trasplantes en el Hospital solo tiene 8 años, pero se ha adquirido una gran experiencia tanto medica como quirúrgica en cuanto a procuración de órganos y la reducción de los tiempos de isquemia fría de los donadores de cadáver, lo que ha permitido una sobrevida semejante a la de los donadores vivos.

Al realizar el análisis estadístico destacó dentro de los datos demográficos la presencia de diferencias estadísticamente significativas al evaluar el hemotipo A+, donde 35.3% de los pacientes que perdieron el injerto renal tenían este hemotipo, mientras que este dato solo se presentó en el 16.5% de los pacientes del grupo control, lo que nos mostró un valor de p de 0.024. Este dato que sugiere una tendencia desfavorable del receptor de injerto renal al tener dicho hemotipo, sin embargo este dato puede estar dado, debido a que en el análisis se observó que este grupo de pacientes con hemotipo A+ fueron quienes con mayor frecuencia recibieron un injerto renal de diferente hemotipo, en este caso O+.

En cuanto a las causas de IRCT predominaron los pacientes en los que no se pudo demostrar la etiología de la misma, 64.7% de los casos y 80% de los controles, en segundo lugar se encontró la diabetes mellitus, con 11.8% de casos y 8.2% de controles. Solo se observó que los pacientes cuya etiología era una glomerulopatía primaria tienen un pronóstico adverso, presentándose en 8.8% de los casos contra solo 1.2% de los controles, con valor de p de 0.036, estadísticamente significativo.

Algunas variables que se describen en la literatura de forma relevante, tales como el tiempo de isquemia fría, el tipo de donador y la compatibilidad HLA no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Ver tabla 1).

Al analizar la presencia de hipertensión arterial sistémica se mostró que el 97% de los pacientes del grupo de casos eran hipertensos previamente al trasplante, condición que se encontraba en el 82.3% de los controles, lo que fue estadísticamente significativo, con un valor de p de 0.033, sin embargo a pesar de que estos datos sugieren que la presencia de hipertensión arterial puede ser un factor de mal pronóstico, con una razón de riesgo de 5.17, el IC del 95% es amplio y va de 0.76 a 35.25, por lo que es un dato que se tendrá que seguir analizando, conforme continúen realizándose trasplantes en nuestro medio.

En cuanto a las complicaciones tempranas posteriores al trasplante nos encontramos con que los principales factores de riesgo asociados a pérdida de injerto son la presencia de rechazo agudo y la trombosis de la arteria renal. En el análisis del rechazo agudo, esta complicación se observó en 70.6% de los casos y en 31.7% de los controles, tiene un riesgo aumentado de pérdida del injerto de 3.2 veces, (IC del 95% de 1.68 a 6.08, $p < 0.001$). Por otra parte el desarrollo de trombosis de la arteria renal se observó en el 29.4% de los casos y solo en 2.3% de los controles (OR 3.71, IC del 95% de 2.4 a 5.73, $p < 0.001$). Otras complicaciones posteriores al trasplante como la NTA, IVU, problemas quirúrgicos vasculares o lesión de las vías urinarias no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

La presencia de retraso en la función del injerto se observó en 64.7% de los casos, contra el 14.1% de los controles (OR 4.58, IC del 95% de 2.56 a 8.18, $p < 0.001$). Sin embargo el tratamiento con hemodiálisis a dichos pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas. Este dato demuestra que la presencia de retraso en la función del injerto es una señal de mal pronóstico para los pacientes trasplantados.

Al analizar el papel del tratamiento inmunosupresor se como factor de protección del injerto renal, se observó que la utilización de un anticuerpo monoclonal contra receptor de interleucina 2 (daclixumab o basilixumab) junto al esteroide intravenoso, como esquema inmunosupresor de inducción, representan un factor que disminuye el riesgo de pérdida del injerto renal, se encontró una razón de momios para protección del injerto de 1.5 (IC del 95% 1.08 a 2.28, p 0.002). Se igual forma se encontró que la utilización de micofenolato como tratamiento inmunosupresor de forma inicial posterior al trasplante renal, tiene un mejor resultado, como factor de protección del injerto (OR 1.78, IC del 95% 1.17 a 2.70, p 0.002). El resto de los inmunosupresores analizados no mostró significancia estadística para evitar la pérdida del injerto renal (Ver tabla 3).

8. CONCLUSIONES

El trasplante renal es sin duda la mejor opción terapéutica para los pacientes que desarrollan IRCT. Desafortunadamente esta es una complicación de múltiples enfermedades que va en incremento en la población mundial, y en particular en países en vías de desarrollo como México, donde no se cuenta con la eficacia de la infraestructura de salud, ni la logística para favorecer una efectiva prevención de las enfermedades crónico degenerativas que asolan a la población general.

El Hospital General “Dr. Miguel Silva” es el principal centro donde se realiza trasplante renal en todo el estado de Michoacán, y la calidad de la atención del paciente nefrópata se ha pulido con los años, siendo ahora un centro de formación de futuros especialistas en el área de la nefrología. Es por esto que vale la pena hacer una revisión en relación a la experiencia acumulada en torno al trasplante renal.

Como se ha señalado en el Hospital se comenzó a realizar trasplante renal de forma protocolizada desde Octubre de 2003, y hasta febrero de 2011 se habían realizado 119 trasplantes renales, con los diversos resultados que el estudio ha señalado, por lo que quisimos evaluar de forma retrospectiva los factores de riesgo que se habían asociado a los 34 pacientes que perdieron de las diversas formas el injerto, y comparar dichos factores con los pacientes que cursaron con buena evolución.

Dentro de los datos que destacan, y que deben ser señalados es que en nuestro medio la mayor parte de los pacientes que se trasplantan son pacientes jóvenes, alrededor de los 30 años, y que la mayor parte de ellos no cuentan con un diagnóstico etiológico de la IRCT, muy por encima de lo que reporta la literatura internacional, y aún muy por encima de la diabetes, que en nuestro estudio fue la segunda causa de IRCT. Además cuando la etiología fue una glomerulopatía primaria, el pronóstico del injerto fue adverso, lo que se presentó con significancia estadística.

Cabe señalar que al igual que lo señala la literatura actual, muy probablemente debido al uso de nuevos inmunosupresores, el grado de compatibilidad HLA no se presentó diferencias en cuanto a la evolución de los pacientes trasplantados, como tampoco presentaron relevancia el tipo de donador; vivo o cadavérico. Pero cabe señalar que a pesar de ser mayor el tiempo de isquemia fría en los pacientes que perdieron el injerto, no se demostró significancia estadística, quizá se requiera el análisis de un número mayor de pacientes.

La presencia de Hipertensión arterial se observó estadísticamente más frecuentemente asociado a un pronóstico adverso, pero como factor de riesgo, el intervalo de confianza atravesó la unidad, por lo que es probable que solo se requiera de un mayor número de pacientes para demostrar que en efecto puede ser un factor de mal pronóstico para los pacientes que pretenden someterse a trasplante.

El estudio demostró con claridad que los pacientes que presentan al menos un episodio de rechazo agudo, que desarrollan trombosis renal y o que presentan retraso en la función del injerto tienen mayor riesgo de perder el injerto renal, de forma inmediata o tardía (como rechazo crónico). En relación al rechazo agudo, ya se ha demostrado ampliamente que aumenta la frecuencia de rechazo crónico. No así otras complicaciones inmediatas como NTA, complicaciones quirúrgicas vasculares o de vías urinarias o infecciones de vías urinarias. En relación a la frecuencia de infecciones de vías urinarias, la incidencia es mucho menor a la reportada en la literatura internacional, lo que puede estar en relación con el tipo de sonda utilizado, los cuidados de la misma, o con los métodos de detección de infección de vías urinarias.

Finalmente queda demostrado que debe ser utilizada la terapia de inducción con anticuerpos además del uso de esteroide, para reducir el riesgo de pérdida del injerto. El estudio también sugiere que como alternativa de tratamiento se debe considerar siempre que sea posible el Micofenolato, que se asoció con protección del injerto renal.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Hilde Tent, Jan-Stephan F. Sanders, Mienieke Rook, H. Sijbrand Hofker, Rutger J. Ploeg, Gerjan Navis, and Jaap J. Homan van der Heide. Effects of Preexistent Hypertension on Blood Pressure and Residual Renal Function After Donor Nephrectomy. *Transplantation* 2012;93: 412–417.
2. Margareta A. Sanner, Eva Lagging and Annika Tibell. The kidney recipient's path to transplantation: a comparison between living and deceased kidney donor recipients in Stockholm, Sweden. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1053–1057.
3. Aureliusz Kolonko, Jerzy Chudek, Jan E. Zejda and Andrzej Wiecek. Impact of early kidney resistance index on kidney graft and patient survival during a 5-year follow-up. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 1225–1231.
4. Garcia Garcia Guillermo, Harden Paul, and Chapman Jeremy. The Global Role of Kidney Transplantation. *Transplantation* 2012;93: 337–341.
5. Vedat Schwenger, Bernd Döhler, Christian Morath, Martin Zeier and Gerhard Opelz. The role of pretransplant dialysis modality on renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 3761–3766.
6. Manuel Muro et al. Influence of human leukocyte antigen mismatching on rejection development and allograft survival in liver transplantation: Is the relevance of HLA-A locus matching being underestimated? *Transpl Immunol.* 26 (2012) 88–93.
7. Araceli Arrazola-García, Julio César Martínez-Álvarez. Histocompatibilidad en el Programa Donación Cadáver para Trasplante Renal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (Supl 2): 19-23
8. José Luis Caro-Oleas, María Francisca González-Escribano, Francisco Manuel González-Roncero, María José Acevedo-Calado, Virginia Cabello-Chaves, Miguel Ángel Gentil-Govantes and Antonio Núñez-Roldán. Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 1231–1238.
9. González Pérez M. Isabel, Ortiz- Arroyo Víctor Manuel †, Carrillo Miguel Angel, Villegas Alfredo. Gallegos Arturo, Gallegos Dinora, Herrera Delgado Raúl, Quiroz Jorge, Abraham Juan. Andrade Rene, González Victor. Vargas Espinosa Juan Manuel. TRASPLANTE RENAL. EXPERIENCIA DE 8 AÑOS EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA. MORELIA MICH. Departamento de Medicina Interna y Unidad de Investigación Dr. Mario Alvizouri

- Muñoz. Departamento de Nefrología y Trasplantes. Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia Mich. Rev Mex de Nefrol.
10. Markus Meier et al. High Rejection Rates with Low Dose Immunosuppression in Old for Old Kidney Transplantation. *Tx Med* 23: 118-126
 11. Kristian Heldal, Anders Hartmann, Torbjørn Leivestad, Aksel Foss and Karsten Midtvedt. Risk variables associated with the outcome of kidney recipients >70 years of age in the new millennium. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 2706–2711.
 12. Massimiliano Veroux, Giuseppe Grosso, Daniela Corona, Antonio Mistretta, Alessia Giaquinta, Giuseppe Giuffrida, Nunzia Sinagra and Pierfrancesco Veroux. Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 1663–1671.
 13. John R. Montgomery, Jonathan C. Berger, Daniel S. Warren, Nathan T. James, Robert A. Montgomery, and Dorry L. Segev. Outcomes of ABO-Incompatible Kidney Transplantation in the United States. *Transplantation* 2012;93: 603–609.
 14. Antje Habicht, Verena Bröker, Cornelia Blume, Johan Lorenzen, Mario Schiffer, Nikolaus Richter, Juergen Klempnauer, Hermann Haller, Frank Lehner and Anke Schwarz. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients—a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 4124–4131.
 15. Tatsu Tanabe et al. Decrease of blood type antigenicity over the long-term after ABO-incompatible kidney transplantation. *Transpl Immunol* 25 (2011) 1–6.
 16. Udaya Udayaraj, Yoav Ben-Shlomo, Paul Roderick, Anna Casula, Chris Dudley, Dave Collett, David Ansell, Charles Tomson, and Fergus Caskey Social Deprivation, Ethnicity, and Uptake of Living Kidney Donor Transplantation in the United Kingdom. *Transplantation* 2012;93: 610–616.
 17. Christopher J. E. Watson, Rachel J. Johnson, Rhiannon Birch, Dave Collett, and J. Andrew Bradley. A Simplified Donor Risk Index for Predicting Outcome After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation* 2012;93: 314–318.
 18. Jeffrey Damman et al. Targeting complement activation in brain-dead donors improves renal function after transplantation. *Transplant Immunology* 24 (2011) 233–237.
 19. Peter A. Andrews, Lisa Burnapp, Derek Manas, J. Andrew Bradley, and Chris Dudley. Summary of the British Transplantation Society/Renal Association UK Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. *Transplantation* 2012;93: 666–673.
 20. Joke I. Roodnat, Mirjam Laging, Emma K. Massey, Marcia Kho, Judith A. Kal-van Gestel, Jan N.M. IJzermans, Jacqueline van de Wetering, and Willem Weimar. Accumulation of

- Unfavorable Clinical and Socioeconomic Factors Precludes Living Donor Kidney Transplantation. *Transplantation* 2012;93: 518–523).
21. Rene J. Duquesnoy, Marilyn Marrari. Detection of antibodies against HLA-C epitopes in patients with rejected kidney transplants. *Transplant Immunology* 24 (2011) 164–171.
 22. Ewa Jankowska-Gan, Adam Sheka, Hans W. Sollinger, John D. Pirsch, R. Michael Hofmann, Lynn D. Haynes, Michael J. Armbrust, Joshua D. Mezrich, and William J. Burlingham. Pretransplant Immune Regulation Predicts Allograft Outcome: Bidirectional Regulation Correlates With Excellent Renal Transplant Function in Living-Related Donor-Recipient Pairs *Transplantation* 2012;93: 283–290.
 23. Domenico Capone, Giovanni Tarantino, Irket Kadilli, Giuliano Polichetti, Vincenzo Basile, Stefano Federico and Massimo Sabbatini. Evaluation of mycophenolic acid systemic exposure by limited sampling strategy in kidney transplant recipients receiving enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) and cyclosporine. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 3019–3025.
 24. Ghasem Solgi et al. Clinical relevance of pre and post-transplant immune markers in kidney allograft recipients: Anti-HLA and MICA antibodies and serum levels of sCD30 and sMICA. *Transpl Immunol* 26 (2012) 81–87.
 25. Michele Curcio et al. Association of donor-specific microchimerism with graft dysfunction in kidney transplant patients. *Transpl Immunol* 26 (2012) 151–155.
 26. Abdulla K. Salahudeen. Cold ischemic injury of transplanted kidneys: new insights from experimental studies. *Am J Physiol Renal Physiol* 287: F181–F187, 2004.
 27. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008; 85 (Suppl 7): S3–S9.
 28. Garry S Tobin, Nadine D Tanenbaum, Daniel C Brennan, Renal transplantation in diabetic nephropathy. *UPTODATE*. 2012
 29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1.
 30. Junji Uchida et al. Glucose intolerance in renal transplant recipients is associated with increased urinary albumin excretion. *Transplant Immunology* 24 (2011) 241–245.
 31. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S11.

32. Garry S Tobin, Christina Klein, Daniel C Brennan. New onset diabetes after transplant (NODAT) in renal transplant recipients. *UPTODATE*. 2012.
33. Ji-Lu Zhang et al. CD3 mAb treatment ameliorated the severity of the cGVHD-induced lupus nephritis in mice by up-regulation of Foxp3+ regulatory T cells in the target tissue: Kidney. *Transplant Immunology* 24 (2010) 17–25.
34. Domingo Hernández, Germán Pérez, Domingo Marrero, Esteban Porrini, Margarita Rufino, José Manuel González-Posada, Patricia Delgado, and Armando Torres. Early Association of Low-Grade Albuminuria and Allograft Dysfunction Predicts Renal Transplant Outcomes. *Transplantation* 2012;93: 297–303.
35. Mark A. Schnitzler, Krista L. Lentine, David Axelrod, Adrian Gheorghian, Min You, Anupama Kalsekar, and Gilbert L'Italien. Use of 12-Month Renal Function and Baseline Clinical Factors to Predict Long-Term Graft Survival: Application to BENEFIT and BENEFIT-EXT Trials. *Transplantation* 2012;93: 172–181).
36. Paul J Phelan, Colm Magee, Patrick O'Kelly, Frank J O'Brien, Dilly Little and Peter J Conlon. Immediate re-transplantation following early kidney transplant thrombosis. *Nephrology* 16 (2011) 607–611.
37. Yi-Ju Wu, Jeffrey L. Veale, and Hans Albin Gritsch. Urological Complications of Renal Transplant in Patients with Prolonged Anuria. *Transplantation* 2008;86: 1196–1198.
38. Sharon Ford, Shaun Summers, Linda Cantwell and William Mulley. Hidden perils in a highly sensitized kidney transplant recipient. *Nephrology* 17 (2012) 9–11.
39. U.V. Bhandary et al. A polymorphism of NADPH oxidase p22 phox is associated with reduced susceptibility to acute rejection in renal allograft recipients. *Transplant Immunology* 25 (2011) 16–19.
40. Yelena Pavlova et al. Soluble CD30 and Hepatocyte growth factor as predictive markers of antibody-mediated rejection of the kidney allograft. *Transplant Immunology* 25 (2011) 72–76.
41. Xin Hu et al. Donor or recipient TNF-A -308G/A polymorphism and acute rejection of renal allograft: A meta-analysis. *Transplant Immunology* 25 (2011) 61-71.
42. H. Yang et al. Polymorphisms in STAT4 increase the risk of acute renal allograft rejection in the Chinese population. *Transplant Immunology* 24 (2011) 216–219.
43. H.J. Jeon, Y.S. Kim, S.M. Lee, C. Ahn, J. Ha, S.J. Kim, and D.K. Kim. The Effect of Recurrent Glomerulonephritis and Acute Rejection Episodes in Zero Human Leukocyte Antigen-Mismatched Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 44, 600–606 (2012).

44. Mirjam Tielen, N. Job A. van Exel, Marleen C. van Buren, Louise Maasdam and Willem Weimar. Attitudes towards medication non-adherence in elderly kidney transplant patients: a Q methodology study. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1723–1728.
45. Macdonald F. I, Ashraf S, Picton M, Dyer P. A, Parrott N. R, Short C. D and Roberts I. S. D. Banff criteria as predictors of outcome following acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* (1999) 14: 1692-1697.
46. Hak-Jae Kim et al. Polymorphisms of the CTLA4 gene and kidney transplant rejection in Korean patients. *Transplant Immunology* 24 (2010) 40–44.
47. Shihai Li et al. The effects of early rapid corticosteroid reduction on cell-mediated immunity in kidney transplant recipients. *Transplant Immunology* 24 (2011) 127–130.
48. Julio Pascual, Ana Royuela, Cristina Galeano, Marta Crespo and Javier Zamora. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 825–832.
49. Pamala A. Jacobson, David Schladt, Ajay Israni, William S. Oetting, Yi Cheng Lin, Robert Leduc, Weihau Guan, Vishal Lamba, and Arthur J. Matas. Genetic and Clinical Determinants of Early, Acute Calcineurin Inhibitor-Related Nephrotoxicity: Results From a Kidney Transplant Consortium. *Transplantation* 2012;93: 624–631.
50. Olivier Thaunat. Humoral immunity in chronic allograft rejection: Puzzle pieces come together. *Transpl Immunol* 26 (2012) 101–106.
51. Allison Webber, Judith Hambleton, Ashtar Chami, Heejung Bang, Surya Seshan, Aarti Sharma, Phyllis August, Sandip Kapur, Manikkam Suthanthiran, and Darshana Dadhania. Mean Arterial Blood Pressure While Awaiting Kidney Transplantation Is Associated With the Risk of Primary Nonfunction. *Transplantation* 2012;93: 54–60.
52. K. Iwadoh, H. Shirai, K. Kai, A. Sannomiya, T. Murakami, I. Koyama, I. Nakajima, and S. Fuchinoue. Long-Term Impact of Hypertension on Renal Allografts. *Transplantation Proceedings*, 44, 629–631 (2012).
53. Raymond L. Heilman, Cherise Cortese, Xochiquetzal J. Geiger, Kerrie Younan, Hani M. Wadei, Martin L. Mai, Kunam S. Reddy, and Thomas A. Gonwa. Impact of Early Conversion From Tacrolimus to Sirolimus on Chronic Allograft Changes in Kidney Recipients on Rapid Steroid Withdrawal. *Transplantation* 2012;93: 47–53).
54. B.J. Lim, D.J. Joo, Y.S. Kim, and H.J. Jeong. Accompanying Renal Injuries Did Not Impact Graft Survival in Patients With Transplant Glomerulopathy. *Transplantation Proceedings*, 44, 616–618 (2012).

55. Domingo Hernández, Alfonso Muriel, Víctor Abraira, Germán Pérez, Esteban Porrini, Domingo Marrero, Javier Zamora, José Manuel González-Posada, Patricia Delgado, Margarita Rufino and Armando Torres. Renin–angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 417–422.
56. Johanna Savikko, Jukka M. Rintala, Sini E. Rintala, Petri K. Koskinen, and Eva von Willebrand. Early short-term imatinib treatment is sufficient to prevent the development of chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 3026–3032.
57. Silvana Fiorante, Mario Fernández-Ruiz, Francisco López-Medrano, Manuel Lizasoain, Antonio Lalueza, José María Morales, Rafael San-Juan, Amado Andrés, Joaquín R Otero and José María Aguado. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1065–1073.
58. Emmanuelle Boffi El Amari, Karin Hadaya, Leo Bühler, Thierry Berney, Peter Rohner, Pierre-Yves Martin, Gilles Mentha and Christian van Delden. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 4109–4114.
59. W. Parapiboon, A. Ingsathit, S. Jirasiritham, and V. Sumethkul. High Incidence of Bacteriuria in Early Post–Kidney Transplantation; Results From a Randomized Controlled Study. *Transplantation Proceedings*, 44, 734–736 (2012).
60. Jeroen Aalten, Stijn A. Peeters, Maureen J. van der Vlugt and Andries J. Hoitsma. Is standardized cardiac assessment of asymptomatic high-risk renal transplant candidates beneficial? *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 3006–3012.
61. M. Antonieta Azancot, Carme Cantarell, Manel Perelló, Irina B. Torres and Daniel Serón. Estimation of renal allograft half-life: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 3013–3018.
62. Junichiro Sageshima et. al. Prolonged lymphocyte depletion by single-dose rabbit anti-thymocyte globulin and alemtuzumab in kidney transplantation. *Transpl Immunol* 25 (2011) 104–111.
63. Didier Ducloux et al. Thymic function, anti-thymocytes globulins, and cancer after renal transplantation. *Transplant Immunology* 25 (2011) 56–60.
64. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 3):S1.
65. Ana I. Sánchez-Fructuoso, Juan C. Ruiz, Natividad Calvo, Emilio Rodrigo, Isabel Perez-Flores, Carlos Gómez-Alamillo, Cristina Fernández-Pérez, Manuel Arias, and Alberto

- Barrientos. Everolimus as Primary Immunosuppression in Kidney Transplantation: Experience in Conversion From Calcineurin Inhibitors Transplantation 2012;93: 398–405.
66. Federico Cicora et al. Protective effect of immunosuppressive treatment before orthotopic kidney autotransplantation. *Transplant Immunology* 24 (2011) 107–112.
67. Henri Vacher-Coponat, Valerie Moal, Monica Indreies, Raj Purgus, Anderson Loundou, Stephane Burtey, Philippe Brunet, Julie Moussi-Frances, Laurent Daniel, Bertrand Dussol, and Yvon Berland. A Randomized Trial With Steroids and Antithymocyte Globulins Comparing Cyclosporine/Azathioprine Versus Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil (CATM2) in Renal Transplantation. *Transplantation* 2012;93: 437–443.
68. Sarah A. Hosgood, Harriet F. L. Nicholson, and Michael L. Nicholson. Oxygenated Kidney Preservation Techniques. *Transplantation* 2012;93: 455–459.
69. Jalaj Garg, Muhammad Karim, Hongying Tang, Gurprataap S. Sandhu, Ranil DeSilva, James R. Rodrigue, Martha Pavlakis, Douglas W. Hanto, Bradley C. Baird and Alexander S. Goldfarb-Rumyantsev. Social adaptability index predicts kidney transplant outcome: a single-center retrospective analysis. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 1239–1245.
70. Helen Pilmore, Bruce Pussell and David Goodman. KHA-CARI guideline: Cytomegalovirus disease and kidney transplantation. *Nephrology* 16 (2011) 683–687.
71. Olga Ticha et al. Monitoring of CD38^{high} expression in peripheral blood CD8⁺ lymphocytes in patients after kidney transplantation as a marker of cytomegalovirus infection. *Transplant Immunology* 24 (2010) 50–56
72. Miklos Z. Molnar, Maria E. Czira, Anna Rudas, Akos Ujszaszi, Bela Haromszeki, Janos P. Kosa, Peter Lakatos, Gabriella Beko, Eniko Sarvary, Marina Varga, Katalin Fornadi, Marta Novak, Laszlo Rosivall, Istvan Kiss, Adam Rempert, David J. Goldsmith, Csaba P. Kovesdy, and Istvan Mucsi. Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 2000–2006.
73. Elizabeth C. Lorenz, John C. Lieske, Terri J. Vrtiska, Amy E. Krambeck, Xujian Li, Eric J. Bergstralh, L. Joseph Melton III. and Andrew D. Rule. Clinical characteristics of potential kidney donors with asymptomatic kidney stones *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 2695–2700.