



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"EL TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA PROLONGADA COMO FACTOR DE RIESGO
PARA RECHAZO AGUDO DEL INJERTO EN TRASPLANTE RENAL DE
DONANTE FALLECIDO".**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENRAL

PRESENTA:
DR. DAVID ULISES AGUILLON CERVANTES

ASESOR DE TESIS
DR. LUIS ENRIQUE ALVAREZ RANGEL

MEXICO, DF. 2013.





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 Medico Nacional La raza

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

Dr. David Ulises Aguillón Cervantes
Médico Residente de Cirugía General

NO. DE REGISTRO: R-2013-3501-10

INDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS.....	22

RESUMEN

Introducción: Múltiples factores han sido asociados con el desarrollo de rechazo agudo del injerto durante el primer año del trasplante renal. El tiempo prolongado de isquemia fría es un factor de riesgo de especial importancia en trasplante de donante fallecido. Poco se ha estudiado en México sobre este tema.

Material y métodos: estudio de cohorte retrospectivo en trasplantados renales de donante fallecido entre el 1º de Enero del 2006 y el 31 de Diciembre del 2010. Se identificaron los casos que desarrollaron rechazo agudo del injerto durante el primer año de trasplante. Se realizó análisis univariado y multivariado para determinar si el tiempo de isquemia fría prolongado es un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo agudo, así como razón de momios para estimación de riesgo. Se definió como tiempo prolongado de isquemia fría a un periodo ≥ 12 horas.

Resultados: Se estudiaron un total de 435 trasplantados renales, con una edad promedio de 27.61 años \pm 9.33 años, con predominio del género masculino 267 (61.4%). Durante el primer año de trasplante, 58 (13.3) desarrollaron algún episodio de rechazo agudo del injerto. El tiempo de isquemia fría en promedio fue de 10.09 \pm 6.8 hrs. En 14 de ellos, se presentó tiempo de isquemia fría prolongada.

Conclusiones: En nuestro centro, el tiempo de isquemia fría prolongada, no es un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo agudo

Palabras claves: Trasplante renal, isquemia fría, rechazo agudo.

SUMMARY

Title: The prolonged cold ischemia time, as a risk factor for acute graft rejection in deceased donor kidney transplantation.

Background: Multiple factors have been associated with the development of acute graft rejection during the first year of kidney transplantation. The prolonged cold ischemia is a risk factor of particular importance in deceased donor transplantation. Little has been researched in Mexico on this issue.

Methods: We conducted a retrospective cohort study of deceased donor kidney transplanted between 1 January 2006 and 31 December 2010. Cases were identified who developed acute graft rejection during the first year of transplantation. We performed univariate and multivariate analysis to determine whether the prolonged cold ischemic time is a risk factor for the development of acute rejection, as well as momios ratios for risk estimation. Was defined as prolonged cold ischemia time at ≥ 12 hours period.

Results: A total of 435 kidney transplant patients, with a mean age of 27.61 ± 9.33 years, males were 267 (61.4%). During the first year of transplant, 58 (13.3%) developed an episode of acute graft rejection. The cold ischemia time was on average 10.9 ± 6.8 hrs. In 14 of them, are present prolonged cold ischemia time.

Conclusions: In our center, the prolonged cold ischemia time, is not a risk factor for the development of acute rejection.

Key word: kidney transplantation, cold ischemia, acute rejection.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

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 sobrevida 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 similares. La supervivencia de paciente e injerto observada en nuestro hospital es similar a lo reportado a nivel nacional e internacional. Sin embargo, después del trasplante puede presentarse el rechazo agudo del injerto, que favorece la pérdida del injerto, disminuye la supervivencia del injerto y se asocia a mayor morbimortalidad del paciente. ⁽²⁾

Rechazo Agudo.

El rechazo agudo del injerto es una de las complicaciones más importantes en el trasplante debido a su impacto directo en la función renal y la sobrevida (tanto de paciente como de injerto). De acuerdo a las características etiológicas, clínicas y parámetros patológicos, puede ser hiperagudo (inmediato, en minutos), agudo acelerado (2 a 7 días), agudo temprano (7 días a 6 meses) y el rechazo agudo tardío (> 6 meses). ⁽³⁾

Definición. El rechazo agudo es un proceso inmunológico de respuesta del receptor dirigido contra el órgano trasplantado y de acuerdo a las manifestaciones clínicas puede ser subclínico o clínico. Este último por ser más relevante se ha clasificado de acuerdo a su tiempo de aparición en temprano y tardío. El rechazo agudo temprano se puede presentar durante la hospitalización inicial posterior al

trasplante. El rechazo agudo tardío se presenta después de la primera hospitalización hasta dentro de los primeros 6 meses posteriores al trasplante. (4)

Etiología. Entre los factores de riesgo para rechazo agudo que se consideran más importantes son la incompatibilidad HLA, el tipo de terapia de inducción, el tipo de terapia inmunosupresora de mantenimiento elegida al inicio del trasplante, el tiempo de isquemia fría prolongada (especialmente en el trasplante de donante fallecido), la necrosis tubular aguda, la función retrasada del injerto y las infecciones oportunistas (especialmente el citomegalovirus). (5)

Fisiopatología. El rechazo agudo se presenta como una respuesta de los linfocitos del receptor al estímulo de los antígenos extraños o de histocompatibilidad del injerto. Los antígenos de histocompatibilidad se encuentran codificados en un grupo de alelos denominado Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) que se encuentran localizados en el brazo corto del cromosoma 6. El CMH codifica diferentes antígenos denominados antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) y se han clasificado en 2 grupos el HLA I y HLA II (14). Los HLA I se subdividen en A, B y C. Los HLA II tienen los subgrupos DR, DP y DQ. Los antígenos importantes para el trasplante son el A, B y DR. (6,7)

Durante el trasplante, los tejidos del injerto exponen sus antígenos de histocompatibilidad al receptor mediante células presentadoras de antígeno (vía directa) del mismo donante y mediante los leucocitos circulantes del receptor (vía indirecta) presentándolos a los linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+ del receptor. Este complejo antígeno-receptor estimula la producción de algunas moléculas de coestimulación (B27) que favorecen la producción de citoquinas (interleucina-2, interleucina-6, factor de necrosis tumoral) por la vía de la calcineurina de los linfocitos T CD4+. La interleucina 2 estimula el desarrollo linfocitario de otras clonas celulares (proliferación clonal) y potencializa la respuesta del rechazo. (8)

El número de haplotipos que comparten el donante y el receptor se asocia significativamente con el número de episodios de rechazo agudo del injerto.

Cuadro clínico. Se ha descrito que hasta un 20% de los rechazos agudos se presentan de forma subclínica. En los casos que se presentan manifestaciones pueden ser asociadas con múltiples síntomas constitucionales, incluyendo fiebre,

escalofríos, mialgias y artralgias. Algunos signos son la oliguria, anuria, aumento de peso, aumento de la presión arterial, hipersensibilidad y crecimiento del injerto. Muchos de estos síntomas son consecuencia de liberación de citocinas (TNF, IL-2). La expresión de IL-2 y gamma -IFN se ha demostrado que se incrementa antes de desarrollar el infiltrado intersticial típico. El 90% de los rechazos agudos son predominantemente mediados por células y responden generalmente al tratamiento con esteroides. En contraste, el rechazo agudo mediado por anticuerpos es menos frecuente pero refractario al tratamiento con esteroide. La evidencia sugiere que las células T CD4 son importantes para el inicio del rechazo y las células T CD8 son cruciales en los estados tardíos. Cerca de 5 a 10% de los episodios de rechazo son mediados por respuesta inmune humoral particularmente por anticuerpos IgG donante específico que activan el complemento en la célula endotelial. La infiltración perivascular con células T, células NK, células mononucleares y tubulitis definen las alteraciones del rechazo agudo. (9,10)

Diagnóstico. Ante la sospecha clínica, se realizan pruebas químicas que documenten el deterioro en la función renal (aumento del nitrógeno ureico y la creatinina sérica) en ausencia de alteraciones urológicas, infecciosas o nefrotóxicas evidentes, debe realizarse la biopsia renal. Este método es el estándar de oro en el diagnóstico del rechazo agudo del injerto. La biopsia puede realizarse mediante técnica percutánea o a cielo abierto. La interpretación de la biopsia debe realizarse por un nefropatólogo experimentado utilizando los criterios internacionales. La introducción del esquema de clasificación de Banff para el diagnóstico representó un importante avance para la estandarización de los reportes histológicos de episodios de rechazo.(11)

Durante el rechazo agudo se requiere de tratamiento de inmunosupresión más potente, lo cual favorece la presencia de infecciones oportunistas graves. El rechazo agudo constituye una respuesta inmunológica celular del receptor hacia los tejidos del injerto. Los factores que predisponen al rechazo agudo son

múltiples, algunos de ellos son el tipo y los cambios en la inmunosupresión, la no adherencia al tratamiento, la raza negra, y la donación cadavérica. (12,13)

Los injertos en pacientes de trasplante renal cadavérico presentan incompatibilidad antigénica y están expuestos a lesión por isquemia, la cual se presenta debido a la hipotensión prolongada y al uso de aminas vasoactivas durante el manejo del donador, además del tiempo involucrado en la preservación fría prolongada del injerto antes del trasplante y a otros factores que se presentan durante el trasplante, tales como vasoconstricción de la arterial renal, y las anastomosis múltiples. (14)

Una de las manifestaciones principales de la lesión por isquemia, es la función tardía del injerto, la cual es un evento reversible que se presenta inmediatamente al trasplante, y requiere una o más sesiones de diálisis hasta que el injerto recupera su función. Los pacientes que presentan función tardía del injerto, desarrollan mayor porcentaje de rechazo agudo. (14,15)

Donador de donante fallecido

En el trasplante de donador cadavérico, se incluye test clínico para detección de muerte cerebral, electroencefalograma y/o gammagrafía cerebral. Las causas más frecuentes de muerte cerebral son los traumatismos craneoencefálicos y alteraciones vasculares cerebrales. Estos pacientes se detectan generalmente en las unidades de cuidados intensivos y cursan generalmente con alteraciones sistémicas. La hipotensión arterial es común y requiere el uso de líquidos intravenosos excesivos y aminas vasoactivas para control de la presión arterial y mejorar la perfusión de los órganos y tejidos. Las indicaciones del trasplante renal, pueden ser absolutas o relativas dependiendo de la edad, enfermedades asociadas y estado general del receptor, entre otras características. (16)

El riñón cadavérico es sujeto a lesión durante los cuidados del donador, en la procuración y en la anastomosis vascular. La necrosis tubular aguda es esencialmente una lesión isquémica, que puede ser exacerbada sinérgicamente por acción inmunológica e insultos nefrotóxicos. El trasplante renal es particularmente susceptible a lesión por isquemia-reperfusión como un resultado

de la reintroducción de oxígeno en los tejidos, resultando una alta concentración de radicales libres de oxígeno por el metabolismo anaerobio. Anión súper oxido y peróxido de hidrogeno son producidos con peroxidación lipídica de las membranas celulares. Este proceso puede ser responsable de la ocurrencia común de lesión tubular proximal y obstrucción por detritus celulares, y aumento de la presión intersticial que se traduce clínicamente en oliguria. (16)

Isquemia Fría.

La isquemia fría, es el enfriamiento de un tejido u órgano durante la disminución de perfusión de sangre o en ausencia del suministro mismo. El tiempo de isquemia fría durante un trasplante renal, comienza cuando dicho órgano es removido de su lugar de origen y es enfriado mediante una solución de perfusión fría tras la intervención de obtención de órganos, y finaliza una vez que el tejido alcanza la temperatura fisiológica durante el proceso de implantación.

En un estudio experimental de injertos renales en ratas, se evaluó la inmunogenicidad de los mismos sometiendo a isquemia fría por 2, 4, 6, 12, 24 y 48 hrs. Los resultados mostraron que no difirió la función entre isoinjertos de preservación corta (2-6 hrs.) y con tiempo mayor (12-24 hrs.). Esto puede traducir que independiente del grado de isquemia o necrosis tubular la función tardía del injerto es igual y el flujo de neutrófilos y las células positivas a función leucocitaria asociada a molécula 1 (LFA-1) fueron similares en ambos grupos. Pero los injertos de preservación prolongada tuvieron más antígeno 4 (VLA-4) positivo, ED-1+, infiltrado monocítico adyacente a vasos expresados VCAM-1($p < 0.001$). El incremento en la duración de la preservación no tuvo efectos sobre la infiltración de macrófagos con receptores ED-2+, células positivas a CMH-II o células dendríticas. (16,17)

En otro estudio experimental en ratas se ha demostrado que la exposición de aloinjertos a 24 horas de isquemia fría en solución UW, después del trasplante sin inmunosupresión comparados con aloinjertos no isquémicos (a los 3 y 4 días postrasplante) presentan mayor infiltración de células intersticiales en forma

significativa. En contraste de los isoinjertos que no presentan diferencia. Para el día 6 las diferencias entre injertos isquémicos y no isquémicos desaparece. La isquemia favorece mayor expresión de P-selectina (día 1), Molécula de adhesión intercelular -1 (ICAM-1) y complejo mayor de Histocompatibilidad (CMH) clase II en células tubulares endoteliales (día 2) en ambos isoinjertos y aloinjertos, concurrentemente con la sobre-regulación ICAM-1 y mayor expresión CMH significativamente en más células CD4 e infiltrado de macrófagos en los aloinjertos isquémicos los días 2 y 3 y en los isoinjertos isquémicos el día 4. Estos cambios fueron significativamente mayores en los aloinjertos que en los isoinjertos. Los posibles mecanismos de mediación entre lesión y rechazo tienen relación con mayor producción de antígenos de histocompatibilidad, moléculas de coestimulación y óxido nítrico. El óxido nítrico, producido por las enzimas óxido nítrico sintetasa, puede ser el vínculo entre lesión y respuesta inmune. La activación de citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico y factor beta de crecimiento transformante) puede facilitar el desarrollo de un grado bajo de inflamación, con un entorno, facilitando lesión inmune aguda y crónica. Por lo que, lo anterior fundamentó nuestro estudio clínico en la exposición del injerto al TIF prolongada, como un posible factor de riesgo en la ocurrencia del rechazo agudo que depende en gran medida del tipo de inmunosupresión empleada. (17)

En México, el 75% de los trasplantes renales son de donante vivo. No obstante, el trasplante de donante fallecido se ha incrementado durante los últimos años. A pesar de ello, poco se ha estudiado la isquemia fría como factor de riesgo para rechazo agudo en población mexicana. En este contexto, realizamos un estudio con el objetivo de determinar si el tiempo de isquemia fría prolongada es un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo agudo del injerto durante el primer año de trasplante renal de donante fallecido.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva mediante la revisión cuidadosa de los expedientes clínicos de la Unidad de Trasplante Renal de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Fueron incluidos los receptores de trasplante renal de donante vivo y fallecido durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1º de enero del 2006 y el 31 de Diciembre del 2010. Fueron eliminados del análisis aquellos pacientes con expediente clínico incompleto y pacientes con pérdida de seguimiento por pérdida de vigencia de derechos o cambio de domicilio. Los pacientes se dividieron en dos grupos: 1) el grupo con rechazo agudo del injerto y 2) el grupo sin rechazo agudo del injerto. En ambos grupos se recabaron datos demográficos (edad, género, peso, talla, índice de masa corporal), datos clínicos (etiología de la insuficiencia renal crónica, terapia de reemplazo renal previo al trasplante, terapia inmunosupresora de inducción y de mantenimiento, tiempo de isquemia fría, función retrasada del injerto, número de episodios de rechazo agudo, edad del donante), datos bioquímicos (creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular calculada por ecuación de MDRD y la fórmula de Cockcroft-Gault) y datos histopatológicos (número de biopsias, número de episodios de rechazo agudo, grado de rechazo agudo, diagnóstico histológico, rechazo agudo, fibrosis intersticial con atrofia tubular, necrosis tubular aguda). El tiempo de isquemia fría fue determinado en horas y se consideró prolongado cuando fue ≥ 12 horas. El rechazo agudo del injerto fue determinado mediante biopsia renal y clasificado de acuerdo al esquema de BANFF 2007.

Los resultados se expresan como medias \pm desviación estándar para variables escalares y frecuencias simples y proporciones para variables categóricas. Se empleo t de Student para comparación de medias en el caso de variables cuantitativas. Para comparar porcentajes se utilizó χ^2 . Además, se determinó la razón de momios (OR) para estimación de riesgo. En todas las pruebas estadísticas utilizamos un intervalo de confianza (IC) de 95 % y se consideró significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1° de Enero del 2006 y el 31 de Diciembre del 2010, en la Unidad de Trasplante renal, del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Medico Nacional La Raza, se realizaron un total de 435 trasplantes (382 de donante vivo [87.8%] y 53 de donante fallecido [12.2%]) con una edad media de 27.61 ± 9.33 años, con predominio del genero masculino (267 pacientes [61.4%]). La etiologia de la insuficiencia renal cronica, no fue determinada en 362 casos (83.20%) debido a que los pacientes ya fueron diagnosticados en la Etapa 5 de la NKF K/DOQI, y con un tiempo en diálisis de 28.31 ± 20.33 meses. El resto de las variables clinicas y demograficas se observan en la tabla 1 y 2.

Con respecto a la inmunosupresion, se empleo terapia de induccion en 355 pacientes (80.9%), siendo la mas empleada el Basiliximab en 262 casos (60.2%). La terapia de inmunosupresion inicial fue basada en Prednisona-Micofenolato Mofetilo-Ciclosporina (PDN/MMF/CsA) en el 49.2% de los casos (tabla 3).

Del total de pacientes trasplantados, se le realizo biopsia renal a 195 pacientes (44.8%). Entre ellos, 77 (17.7%) desarrollaron algun evento de rechazo agudo durante su evolucion. No obstante, durante el primer año de trasplante, solamente 58 desarrollaron rechazo agudo del injerto (13.3%). El tiempo transcurrido entre el trasplante y el diagnostico de rechazo agudo fue de 4.25 ± 4.03 meses.

De acuerdo a el esquema de BAANF, el tipo de rechazo agudo mas frecuente fue el Grado IA con 18 casos (31.0%), seguido del Grado IB y 2A con 13 casos (22.4%), el resto se ilustran en la Tabla 4.

La nefropatia cronica del injerto se reporto en 109 casos, de estos, 28 (25.68%) tenian algun antecedente de rechazo agudo, comparado con 81 pacientes (74.3%) en los que no se contaba con este diagnostico.

En el caso de los pacientes receptores de injerto renal de donante fallecido, el tiempo de isquemia promedio fue de $10.09\text{hrs} \pm 6.8\text{hrs}$. En 14 de ellos (26.4%) se presento isquemia fria prolongada. Se determino el valor OR (Razon de momios)

para determinar el riesgo comparado con el grupo control, siendo este 0.551, con un intervalo menor a la unidad.

Se determinaron los valores de creatinina serica basales, al egreso, 1, 3, 6 y 12 meses postrasplante, teniendo una media de 2.02 ± 0.88 al año del mismo en los pacientes que tuvieron algun episodio de rechazo agudo, comparado con 1.39 ± 0.45 en los casos excentos de rechazo, con una p significativa de < 0.001 . De forma similar, se determino la depuracion de creatinina por formula de Crockcoft y MDRD (tabla 5).

El resto de las variables bioquimicas, mostro diferencia estadistica significativa en los niveles de glucosa entre los pacientes que estuvieron excentos de rechazo agudo, comparado con los que presentaron algun evento de este, en el sexto mes postrasplante (Tabla 6).

Se analizaron otras posibles variables como factores de riesgo para rechazo agudo como la necrosis tubular aguda, la infeccion por Citomegalovirus y la incompatibilidad HLA, siendo esta ultima, el unico factor que incrementa el riesgo para el desarrollo de rechazo agudo (tabla 7).

DISCUSIÓN

Se tiene conocimiento que el rechazo agudo del injerto renal de donante fallecido se ha asociado con hipotension prolongada, abuso de aminas vasoactivas, vasoconstriccion arterial renal, anastomosis multiples y tiempo de isquemia fria prolongada. En nuestro pais, la influencia del tiempo de isquemia fria en el rechazo del injerto no se ha estudiado extensamente. En nuestro estudio el promedio de duracion del tiempo de isquemia fria fue de 10.09 ± 6.80 horas, mientras que en la mayoria de la literatura el promedio es de 21 a 25 horas (intervalo de 11 a 50 horas), estos resultados indican que los trasplantes se realizaron en un tiempo corto. En relacion al porcentaje de rechazo agudo, 13.3% de los pacientes presento este fenomeno, cifra menor a la informada por otros autores. Esta situacion podria explicarse a que se definio como tiempo prolongado de isquemia fria cuando fue ≥ 12 horas, mientras que la mayoria de los autores ha utilizado puntos de corte de 26 a 50 horas.^{6,8} Sin ser el tiempo de isquemia fria prolongada, un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo agudo en el presente estudio, esto contrasta con lo publicado por Salahudeen y Col. quienes evaluaron 6,465 pacientes que recibieron un solo trasplante renal cadavérico, examinando los efectos del tiempo de isquemia fría sobre los 6 años de sobrevivencia de estos riñones. El promedio de tiempo de isquemia fría fue de 21 ± 9 hrs. y descubrieron en el análisis univariado que el incremento del tiempo de isquemia fría es un predictor continuo y estuvo asociado con incremento significativo en el riesgo relativo para falla del injerto.

Estos mismo autores concluyen que hay una relacion directamente proporcional entre el tiempo prolongado de isquemia fria y el porcentaje de rechazo, por ejemplo con un tiempo de isquemia fria ≥ 26 horas el rechazo agudo se presento en 53%, mientras que con un tiempo de isquemia fria < 26 horas la frecuencia disminuyo a 41%.^{6,8} Es importante resaltar que en el 83.2% de los casos, tienen como desconocida la causa de la insuficiencia renal. La explicacion podria ser que los metodos diagnosticos utilizados no permitan determinar la etiologia debido a

que el paciente acude a tratamiento en la etapa de fibrosis renal o insuficiencia renal terminal.

Otro hallazgo fue que no existen cambios significativos para el desarrollo de rechazo agudo con el uso o no de terapia de inducción. Como se había mencionado, la mayoría de los estudios informan cifras de rechazo mayores de 35% con la omisión de el uso de esta^{4,9,10}. Nuestros resultados sugieren que no existe incremento de presentación de rechazo agudo en los pacientes que se omite el uso de terapia de inducción.

Por otra parte, el esquema de inmunosupresión inicial más común ha sido el régimen triple de uso de inhibidores de calcineurina, principalmente ciclosporina, y en los pacientes con toxicidad importante a este último, el tacrolimus.^{9,10} Los otros inmunosupresores fueron la azatioprina y la prednisona. En la actualidad existe una tendencia a sustituir a la azatioprina por el mofetil micofenolato, debido a que tiene menor riesgo de rechazo agudo.¹¹⁻¹⁵

Llama la atención que en tanto la terapia combinada de prednisona, mofetil micofenolato y ciclosporina, así como prednisona, mofetil micofenolato y tacrolimus, comparado con el resto de combinaciones, no establecen un efecto protector para el rechazo agudo. Esto podría sugerir, que desde el punto de vista teórico y por la evidencia estadística, el mofetil micofenolato podría ser utilizado como monoterapia, sin embargo, serían necesarios más estudios para corroborar esta hipótesis. Por otra parte, estudios muy recientes han demostrado que el sirolimus combinado con esteroides o azatioprina ha mejorado el porcentaje de rechazo.¹⁶

La presencia de Necrosis tubular aguda, según lo publicado por Fernandez-Rodriguez y Col. a sido asociada al desarrollo de rechazo agudo, principalmente, en los injertos provenientes de donantes añosos, requiriendo un tratamiento exquisito, intentando alcanzar el menor tiempo de isquemia fría y adecuando la inmunosupresión a la situación de donante y receptor.¹⁸ Sin embargo, en la realización del presente estudio, no se encontró que la presencia de necrosis tubular aguda, signifique el desarrollo de mayor índice de rechazo agudo, esto tal vez debido a los criterios más reducidos de selección establecidos en nuestro

país para la donación proveniente de donantes vivos y fallecidos, con una edad menor a 50 años.

Durante el tercer al sexto mes postrasplante, los pacientes tienen mayor riesgo de infección por Citomegalovirus (CMV), coincidiendo con el período de mayor inmunosupresión, siendo la discordancia serológica para CMV entre donante y receptor, el factor de riesgo más importante, existiendo relación con el incremento de desarrollo de rechazo agudo.¹⁹ En el presente estudio, la presencia de CMV, no incrementa el riesgo para el desarrollo de rechazo agudo.

Si bien es cierto que la mayoría de los estudios relacionan la incompatibilidad HLA con mayor índice de rechazo agudo, también existen otros como el *UK Transplant Registry*, que no encontraron relación de este con la supervivencia del injerto.²⁰ Estudio que contrasta con el presente trabajo, donde se encontró que la incompatibilidad HLA, incrementa el riesgo para el desarrollo de rechazo agudo.

CONCLUSIONES

En nuestro centro, el tiempo de isquemia fría prolongada, no es un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo agudo, en comparación con los pacientes receptores de injerto renal de donante vivo. Teniendo como media de tiempo de isquemia fría 10.09 hrs, cifra menor a lo reportado en la literatura nacional e internacional.

BIBLIOGRAFIA

1. Terasaky P. History of transplantation: thirty five recollections. Los Angeles California, USA: UCLA tissue typing laboratory; 2001.
2. Dai D. En bloc transplantation of Infant Kidneys: ten-year experience. American College of Surgeons 2006;186:402-406.
3. Baltzan M. HLA - identity- long-term renal graft survival acute vascular, chronic vascular and acute interstitial rejection .Transplantation 2006;61:881-885.
4. Pirsch J, Ploeg R, Gange S, D'Alessandro A, Knechtle S, Sollinger H. Determinants of graft survival after renal transplantation. Transplantation 2005; 61:1581-1586.
5. Pirsch J, Ploeg R, Gange S, D'Alessandro A, Knechtle S, Sollinger H. Determinants of graft survival after renal transplantation. Transplantation 2006; 61:1581-1586.
6. Midtvedt K, Tafjord A, Hartmann A, Eide T, Holdaas H. Half dose of OKT3 is efficient in treatment of steroid-resistant renal allograft rejection. Transplantation 2005;62:38-42.
7. Ewout A, Kouwenhoven R, Bruin D, Bajema I, Marquet R, Jan N. Cold ischemia augments allogeneic-mediated injury in rat kidney allografts. Kidney International 2006; 8:1142-1148.
8. Boots J, Christiaans M, Van Hooff J. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 2008;64: 2047-2073.

9. Kasiske L, Chakkerla H, Louis T, Ma J. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2007;11:910-1917.
10. Hernandez D, González-Posada J. Evidencias en la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante renal. *Nefrología* 2005;25:369-380
11. Gaber L. Utility of standardized histological classification in the management of acute rejection. *Transplantation* 2004;64:376- 384.
12. Roberts Ch. New patterns of transplant nephrectomy in the Cyclosporine era. *The Journal of the American College of Surgeons* 2004;17:859-63.
13. Shapiro R. Pediatric renal transplantation under Tacrolimus - based immunosuppression. *Transplantation* 2005;67:299-303.
14. Valente J. Inmunobiología. *Clínicas quirúrgicas de Norteamérica* 2005;78:14.
15. Kasiske L, Chakkerla H, Louis T, Ma J. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2007;11:910-1917.
16. Ewout A, Kouwenhoven R, Bruin D, Bajema I, Marquet R, Jan N. Cold ischemia augments allogeneic-mediated injury in rat kidney allografts. *Kidney International* 2006; 8:1142-1148.
17. Ruiz-George O, Trujillo-Hernández J, Millán-Guerrero R, Vásquez-Jiménez C. Isquemia fría prolongada, factor para rechazo agudo del injerto en trasplante renal cadavérico. *Cir-ciruj* 2009;77:381-384.
18. Fernandez-Rodriguez A, Galeano-Alvarez C, Marcen-Letosa R. Importancia del donante añoso como fuente de organos validos para el trasplante renal. *Revista Nefrología* 2012;32:427-31.

19. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients. *Transplantation* 2012;93:61-8.

20. Galeas A, Gomezchico-Velasco R, Valverde S, et al. Anticuerpos anti-HLA y rechazo agudo del injerto renal. *Bol.Med. Hosp. Infant. Mex.* 2010;Vol.67 no.6

ANEXOS.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de trasplantados renales

	Rechazo agudo durante el primer año de trasplante							p
	No		Si		Total			
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica		
EDAD RECEPTOR	27.71	9.41	26.98	8.87	27.61	9.33	0.5	
PESO (Kg)	59.68	11.22	63.78	12.66	60.23	11.49	0.369	
Talla (m)	1.62	0.09	1.64	0.09	1.62	0.09	0.395	
Índice de Masa Corporal	22.67	3.17	23.81	4.2	22.83	3.34	0.008	
Tiempo de diálisis en meses	28.39	20.28	27.74	20.83	28.31	20.33	0.714	
Edad donador (años)	40.01	10.22	39.95	11.15	40	10.34	0.123	

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes trasplantados renales con rechazo agudo durante el primer año de trasplante

Tabla 2. Características clínicas de trasplantados renales

		Rechazo Agudo Durante el Primer Año de trasplante						p
		No		Si		Total		
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	
Genero Receptor	Masculino	227	60.20%	40	69%	267	61.40%	0.202
	Femenino	150	39.80%	18	31%	168	38.60%	0.202
Etiología de la Insuficiencia Renal Crónica	Etiología no determinada	311	82.50%	51	87.90%	362	83.20%	0.987
	Hipertensión arterial sistémica	8	2.10%	1	1.70%	9	2.10%	0.987
	Diabetes mellitus tipo I	5	1.30%	1	1.70%	6	1.40%	0.987
	Diabetes mellitus tipo II	1	0.30%	0	0%	1	0.20%	0.987
	Lupus eritematoso sistémico	8	2.10%	1	1.70%	9	2.10%	0.987
	Preclamsia	12	3.20%	2	3.40%	14	3.20%	0.987
	Litiasis	1	0.30%	0	0.00%	1	0.20%	0.987
	Otras uropatias obstructivas	2	0.50%	0	0%	2	0.50%	0.987
	Enfermedad renal poliquística	3	0.80%	0	0%	3	0.70%	0.987
	Glomerulopatias	19	5%	2	3.40%	21	4.80%	0.987
	Artritis reumatoide	0	0%	0	0.00%	0	0%	0.987
	Otras	7	1.90%	0	0	7	1.60%	0.987

Tabla 2. Características clínicas de trasplantados renales con rechazo agudo durante el primer año de trasplante

Tabla 3. Terapia de inducción y de mantenimiento inicial en pacientes trasplantados renales

		Rechazo agudo durante el primer año de trasplante						p
		No		Si		Total		
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	
Tipo de donador	Donante vivo	331	87.80%	51	87.90%	382	87.80%	0.977
	Donante fallecido	46	12.20%	7	12.10%	53	12.20%	0.977
Terapia de inducción	Ninguna	69	18.30%	14	24.10%	83	19.10%	0.438
	Daclizumab	51	13.50%	10	17.20%	61	14.00%	0.438
	Basiliximab	230	61.00%	32	55.20%	262	60.20%	0.438
	Timoglobulina	27	7.20%	2	3.40%	29	6.70%	0.438
Inmunosupresión inicial	PDN/MMF/CsA	186	49.30%	28	48.30%	214	49.20%	0.669
	PDN/MMF/TAC	127	33.70%	20	34.50%	147	33.80%	0.669
	PDN/AZA/CsA	59	15.60%	8	13.80%	67	15.40%	0.669
	PDN/MMF/SIR	0	0%	0	0%	0	0%	0.669
	PDN/AZA/SIR	0	0%	0	0%	0	0%	0.669
	PDN/AZA/TAC	4	1.10%	2	3.40%	6	1.40%	0.669
	PDN/AZA	0	0%	0	0%	0	0%	0.669
	PDN/MMF	1	0.30%	0	0%	1	0.20%	0.669
	Total	377	100%	58	100%	435	100%	0.669

Tabla 3. Terapia de inducción y de mantenimiento inicial en pacientes trasplantados renales con rechazo agudo durante el primer año de trasplante

Tabla 4. Grado de rechazo agudo en pacientes trasplantados renales

Tipo de rechazo agudo BANFF	Rechazo agudo durante el primer año de trasplante si	
	Recuento	% del N de la columna
Sin rechazo agudo	0	0%
Cambios limítrofes sospechoso de rechazo agudo	10	17.20%
Rechazo agudo grado IA	18	31%
Rechazo agudo grado IB	13	22.40%
Rechazo agudo grado IIA	13	22.40%
Rechazo agudo grado IIB	1	1.70%
Rechazo agudo grado III	1	1.70%
Rechazo agudo no clasificable	2	3.40%

Tabla 4. Grado de rechazo agudo en pacientes trasplantados renales durante el primer año de trasplante

Tabla 5. Características clínicas de pacientes trasplantados renales

	Rechazo agudo durante el primer año de trasplante						p
	Si		No		Total		
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
Creatinina sérica basal	12.63	4.97	12.58	4.1	12.58	4.22	0.104
Creatinina sérica al egreso	1.85	1.67	1.58	4.32	1.61	4.09	0.895
Creatinina sérica mes 1	2.02	1.78	1.33	0.57	1.42	0.86	<0.001
Creatinina sérica mes 3	1.89	0.96	1.31	0.51	1.39	0.61	<0.001
Creatinina sérica mes 6	1.82	0.62	1.32	0.44	1.38	0.49	0.005
Creatinina sérica mes 12	2.02	0.88	1.39	0.45	1.47	0.56	<0.001
DepCr (Crockcoft Basal)	9.28	4.25	8.17	3.55	8.32	3.67	0.018
DepCr (Crockcoft Egreso)	69.37	32.92	75.67	27.52	74.84	28.33	0.033
DepCr (Crockcoft Mes 1)	65.37	33.2	72.59	23.57	71.61	25.16	0.003
DepCr (Crockcoft Mes 3)	62.09	28.5	73.4	25	71.86	25.76	0.11
DepCr (Crockcoft Mes 6)	60.01	23.88	72.86	23.77	71.21	24.14	0.626
DepCr (Crockcoft Mes 12)	55.64	22.55	69.55	22.24	67.73	22.74	0.891
DepCr (MDRD Basal)	5.83	2.9	5.44	2.74	5.5	2.76	0.117
DepCr (MDRD Egreso)	61.81	26.41	74.72	26.15	73.04	26.51	0.546
DepCr (MDRD Mes 1)	58.03	27.31	71.14	21.68	69.39	22.92	0.033
DepCr (MDRD Mes 3)	54.4	23.37	71.75	21.99	69.43	22.93	0.205
DepCr (MDRD Mes 6)	51.55	16.25	70.67	22.85	68.21	23.01	0.143
DepCr (MDRD Mes 12)	47.15	17.06	65.96	19.05	63.47	19.83	0.808

Tabla 5. Características clínicas de pacientes trasplantados renales con rechazo agudo durante el primer año de trasplante

Tabla 6. Características clínicas de pacientes trasplantados renales

	Rechazo agudo durante el primer año de trasplante							p
	Si		No		Total			
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica		
Glucosa sérica basal	91.74	12.72	93.53	23.56	93.29	22.42	0.152	
Glucosa sérica al egreso	95.13	26.61	93.01	29.09	93.27	28.77	0.386	
Glucosa sérica mes 1	88.55	21.33	92.8	26.46	92.26	25.88	0.789	
Glucosa sérica mes 3	87.36	17.18	92.72	30.35	92.04	29.06	0.235	
Glucosa sérica mes 6	96.92	39.48	89.4	16.89	90.32	21.06	<0.001	
Glucosa sérica mes 12	93.56	22.66	88.98	17.61	89.54	18.33	0.107	
Acido úrico basal	7.41	6.59	6.3	1.82	6.45	2.97	0.003	
Acido úrico al egreso	5.56	2.23	4.78	1.77	4.88	1.86	0.068	
Acido úrico mes 1	6.15	1.96	5.79	5.1	5.83	4.8	0.918	
Acido úrico mes 3	7.53	2.38	6.79	12.51	6.89	11.7	0.848	
Acido úrico mes 6	7.28	1.99	6.7	1.79	6.77	1.82	0.318	
Acido úrico mes 12	7.27	1.9	6.95	4.88	6.99	4.62	0.74	
Colesterol total basal	192.3	141.32	174.08	68.12	176.59	82.14	0.052	
Colesterol total al egreso	158.02	37.73	163.82	40.31	163.05	39.98	0.333	
Colesterol total mes 1	192.64	67.49	205.43	52.56	203.75	54.82	0.277	
Colesterol total mes 3	181.23	55.69	196.05	48.72	194.15	49.85	0.117	
Colesterol total mes 6	181.21	52.49	195.36	43.28	193.63	44.67	0.36	
Colesterol total mes 12	194.72	56.6	196.47	131.3	196.26	124.61	0.865	
Triglicéridos basales	179.88	123.37	181.73	115.44	181.47	116.43	0.791	
Triglicéridos al egreso	189.25	91.1	174.33	80.65	176.34	82.17	0.251	
Triglicéridos mes 1	206.91	95.58	208.98	86.57	208.71	87.69	0.331	
Triglicéridos mes 3	211.19	99.7	197.76	83.17	199.48	85.45	0.247	
Triglicéridos mes 6	206.04	91.45	183.4	75.42	186.17	77.78	0.111	
Triglicéridos mes 12	177.79	66.65	172.6	71.65	173.23	71	0.706	

Tabla 6. Características clínicas de pacientes trasplantados renales con rechazo agudo durante el primer año de trasplante

Tabla 7. Nefropatía crónica del injerto en pacientes trasplantados renales

		Rechazo agudo durante el primer año de trasplante				Total	
		Si		No			
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
Nefropatía crónica del injerto	No	30	51.70%	296	78.50%	326	74.90%
	Si	28	48.30%	81	21.50%	109	25.10%

Tabla 7. Nefropatía crónica del injerto en pacientes trasplantados renales con rechazo agudo durante el primer año de trasplante

Tabla 8. Factores de riesgo para rechazo agudo del injerto renal

Variable	OR (Razón de momios)	Intervalo de confianza del 95%	
		Inferior	Superior
Isquemia fría prolongada	0.551	0.149	2.037
Empleo de terapia de inducción	0.704	0.366	1.356
Necrosis tubular aguda	2.208	0.435	11.212
Donante fallecido	1.013	0.434	2.364
Incompatibilidad HLA	1.146	1.093	1.202
Infección de cotomegalovirus	0.525	0.121	2.284

Tabla 8. Factores de riesgo para rechazo agudo en pacientes trasplantados renales