



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS,**  
**ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD**

**COMPARACIÓN DEL ESTADO INFLAMATORIO ENTRE PACIENTES RECEPTORES  
DE TRASPLANTE RENAL CON INJERTO RENAL NO FUNCIONAL Y PACIENTES EN  
DIÁLISIS NO TRASPLANTADOS**

**TESIS**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA A:**

**ROXANA VILLCA GONZALES**

**TUTOR:**

**DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO**  
**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS,**  
**ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD**

**MEXIDO, D.F. MAYO 2015**



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.

*DEDICATORIA*

*A ti señor, por estar siempre conmigo,*

*A mi familia, mi razón de ser.*

*AGRADECIMIENTOS*

*Dr Luis Eduardo Morales Buenrostro*

*Dra. Josefina Alberú Gomez*

*un ejemplo a seguir...*

**COMPARACIÓN DEL ESTADO INFLAMATORIO ENTRE PACIENTES RECEPTORES  
DE TRASPLANTE RENAL CON INJERTO RENAL NO FUNCIONAL Y PACIENTES EN  
DIÁLISIS NO TRASPLANTADOS**

**INDICE**

I.	Antecedentes.....	4
II.	Planteamiento del problema.....	15
III.	Justificación.....	16
IV.	Objetivos .....	17
V.	Hipótesis.....	18
VI.	Material y métodos .....	19
VII.	Resultados.....	28
VIII.	Discusión .....	43
IX.	Conclusiones .....	46
X.	Bibliografía.....	47
XI.	Anexos.....	52

# COMPARACIÓN DEL ESTADO INFLAMATORIO ENTRE PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON INJERTO RENAL NO FUNCIONAL Y PACIENTES EN DIÁLISIS NO TRASPLANTADOS

## I. ANTECEDENTES

Según el reporte del *United States Renal Data System (USRDS)*, la incidencia de pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) que requieren iniciar terapia sustitutiva es de 1:2800 y la prevalencia de pacientes en terapia sustitutiva es de 1:575 pacientes, de este universo de pacientes con ERCT solo el 30% está trasplantado <sup>(1)</sup>.

El número de pacientes trasplantados que retornan a alguna modalidad de terapia sustitutiva está en incremento continuo. Se estima que la sobrevida del injerto renal al primer año del trasplante es mayor al 90%, a los cinco años del 70-80% y a los diez años del 50-70% ya sea de donador vivo o cadavérico <sup>(1,2)</sup>. Así mismo, de todos los pacientes que requieren una terapia de remplazo renal posterior a la pérdida del injerto, el 90% iniciará alguna forma de diálisis, mientras que el 10% tendrá un segundo trasplante antes de iniciar diálisis <sup>(3)</sup>.

La población trasplantada que inicia diálisis representa el 4% de todos pacientes incidentes en diálisis, constituyendo la pérdida del injerto la cuarta causa general para el inicio de diálisis, después de diabetes, hipertensión y glomerulopatías <sup>(3)</sup>. El momento óptimo de inicio de diálisis en este grupo se rige bajo los criterios empleados para la población incidente en diálisis <sup>(2)</sup>.

Varios estudios recientes han demostrado que la mortalidad es mayor en los pacientes que retornan a diálisis posterior a una falla del trasplante versus los pacientes incidentes en diálisis, llegando a fallecer el 25% de los pacientes a los dos años del inicio de la terapia sustitutiva. <sup>(3,4,5)</sup> En México se desconoce la cifra de pacientes que retornan a diálisis posterior al trasplante.

De las causas de muerte registradas, la mayoría fueron secundarias a causas cardiovasculares (36%), seguidas de causas infecciosas (17%) <sup>(6)</sup> y procesos neoplásicos, siendo la exposición continua a inmunosupresión un factor contribuyente de estos últimos <sup>(7)</sup>. Debe resaltarse que durante los primeros 3 a 6 meses después del inicio de diálisis la tasa de sepsis entre los pacientes que perdieron el injerto es 3 veces mayor que en los pacientes en lista de espera para trasplante <sup>(5)</sup>.

## A. INFLAMACION Y ENFERMEDAD RENAL CRONICA TERMINAL

Actualmente ya se ha establecido que el estado inflamatorio crónico está íntimamente asociado a la enfermedad renal crónica, aceptándose al estado inflamatorio como un factor de riesgo en pacientes con enfermedad renal crónica <sup>(8)</sup>.

A finales de los noventa se hizo más evidente que la principal complicación de los pacientes en hemodiálisis era la enfermedad vascular aterosclerótica y por ende, la morbimortalidad cardiovascular en este grupo de pacientes. A partir de este hecho, inició la aparición de los primeros reportes sobre inflamación urémica y su relación con enfermedad cardiovascular, el síndrome de desgaste proteico-energético (PEW) y con la baja sobrevida de los pacientes <sup>(9)</sup>.

Uno de los primeros reportes fue desarrollado por *Stenvinkel et al*<sup>(9)</sup>, quienes compararon a pacientes urémicos (TFGe  $7 \pm 1$  ml/min) que no iniciaban diálisis con pacientes sanos y demostraron que los pacientes urémicos presentaban mayor prevalencia de placas carotideas (72% Vs 32%), por otro lado, en los pacientes urémicos, el 44% presentaba desnutrición y el 32% mostraba inflamación (definida como PCR >10 mg/L), resaltando el hecho de que el 97% de los pacientes urémicos con inflamación y el 89% de los pacientes urémicos desnutridos presentaban placas carotideas; estos resultados sugerían un sinergismo entre estos mecanismos de desnutrición e inflamación como causa del desarrollo de aterosclerosis en pacientes urémicos, o, que el estado urémico era el mayor responsable de estos hallazgos <sup>(9)</sup>.

Así mismo, inició la aparición de reportes que mostraban que un porcentaje considerable de pacientes con enfermedad renal crónica en alguna modalidad de terapia sustitutiva presentaban una respuesta de fase aguda activa (a través de marcadores inflamatorios de fase aguda, principalmente PCR e IL-6) y que esta respuesta influye directamente sobre la morbimortalidad y sobrevida de este grupo de pacientes <sup>(10)</sup>. *Zimmermann et al* <sup>(10)</sup>, demostraron que el 46% de una población estable en hemodiálisis tenía una PRC elevada (> 8 mg/L), en ausencia de un proceso infeccioso aparente; del mismo modo este grupo de pacientes con PCR elevada mostraba niveles más elevados de lipoproteína-a, fibrinógeno plasmático y niveles más bajos de colesterol HDL, apoA-I y albúmina sérica comparados con los pacientes sin PCR elevada. *Iseki et al* <sup>(11)</sup>, demostró la sobrevida a 5 años era significativamente mayor en pacientes en hemodiálisis con PCR

normal Vs pacientes con PCR elevada (82.5% Vs 44%), concluyendo que un nivel elevado de PCR es predictor de muerte a largo plazo.

*Noh et al*<sup>(12)</sup>, demostraron resultados similares en pacientes en diálisis peritoneal; con sobrevida a 2 años menor en los pacientes con PCR alta versus el grupo de pacientes con PCR normal (66.7% Vs 94.1%). Así mismo, *Bologa et al*<sup>(13)</sup>, demostró que niveles elevados de interleucina-6 (IL-6) predecía mortalidad en otro grupo de pacientes estables en hemodiálisis.

### **Causas de inflamación en la enfermedad renal crónica:**

Aunque muchos factores han sido implicados en la patogénesis de la inflamación urémica, muchos de estos todavía no están totalmente dilucidados. Entre los principales se encuentran:

#### **a. *Eventos clínicos intercurrentes:***

*Van Tellingan et al*<sup>(14)</sup>, mostraron que “los eventos clínicos intercurrentes”; definidos como cualquier condición clínica que puede interferir con la respuesta de fase aguda (infecciones, intervenciones quirúrgicas, o condiciones perjudiciales que pueden provocar daño tisular); muestran una correlación significativa con el nivel de PCR ( $r=0.44$ ).

#### **b. *La reducción de la función renal, per se, está asociada con la respuesta inflamatoria:*** Incluso cambios pequeños en la función renal residual pueden tener un impacto en la inflamación urémica. Entre los mecanismos proinflamatorios relacionados están:<sup>(8)</sup>

- ❖ Retención de citocinas circulantes.
- ❖ Retención de productos de glucosilación avanzada.
- ❖ Retención de pro-oxidantes.

#### **c. *Modalidad de terapia sustitutiva:***<sup>(8)</sup>

Debe remarcar que la contribución del tipo de procedimiento de diálisis en el proceso inflamatorio no parece ser el principal factor causal de inflamación por la alta incidencia de biomarcadores pro-inflamatorios en pacientes con enfermedad renal crónica terminal que no han iniciado alguna modalidad de terapia sustitutiva.

Los mecanismos asociados de la hemodiálisis con el proceso inflamatorio son:

- ❖ Interacción de monocitos circulantes con membranas no biocompatibles.
- ❖ Contacto de sangre con solución de diálisis no estéril.
- ❖ Uso de dializado impuro.
- ❖ Frecuencia y duración de sesión de hemodiálisis.

Los mecanismos asociados a la diálisis peritoneal con el proceso inflamatorio son: uso de soluciones con glucosa, formación de productos de degradación de la glucosa, riesgo de infecciones asociadas a la diálisis peritoneal, entre otros.

**d. Sobrecarga de volumen:**

La sobrecarga de volumen a través de translocación bacteriana o translocación de endotoxinas en intestino lleva a la inmuno-activación y a un incremento en la producción de citocinas inflamatorias.

**B. PERDIDA DEL INJERTO RENAL: PACIENTES TRASPLANTADOS CON INJERTO RENAL NO FUNCIONAL RETENIDO.**

Existe una creciente preocupación sobre el pronóstico de los pacientes que regresan a diálisis después de la pérdida de función del injerto renal. Estudios recientes han mostrado que la tasa de mortalidad en este grupo de pacientes es mayor que en los pacientes incidentes en diálisis, mayor que en los pacientes en lista de espera para su primer trasplante y mayor que en pacientes con un trasplante renal funcional <sup>(4)</sup>. Las causas que explican este hecho no han sido bien esclarecidas.

El número de pacientes que regresan a diálisis después de perder la función del injerto renal está en incremento, esto debido a la vida media del injerto renal funcional. En los Estados Unidos, la incidencia de pacientes trasplantados que reinician diálisis en el periodo 2006-2008 fue 2 veces mayor que 10 años atrás <sup>(1)</sup>. En el año 2011, aproximadamente 5500 pacientes trasplantados regresaron anualmente a alguna modalidad de reemplazo renal después de la pérdida de función del injerto. De este grupo de pacientes el 90% retorna a alguna modalidad de diálisis, mientras que solo el 10% se somete a de forma anticipada a un segundo trasplante <sup>(4)</sup>.

En el 2013, cerca de 116000 personas iniciaron alguna modalidad de terapia sustitutiva en Estados Unidos (1 en 2800 población global), el grupo de pacientes con injerto renal no funcional que regresa a diálisis representó cerca del 4% de estos pacientes, estableciéndose como la cuarta causa para iniciar diálisis posterior a diabetes, hipertensión y glomerulonefritis <sup>(15)</sup>.

Otras series también reportan que más de un 50% de los pacientes pierden el injerto a los 10 años del trasplante, de tal forma que pueden llegar a constituir entre el 4-10% de los pacientes que inician diálisis cada año <sup>(16)</sup>.

### **Pronóstico de los pacientes trasplantados con pérdida de la función del injerto.**

Como ya se señaló, solo una minoría de los pacientes trasplantados con pérdida de la función del injerto renal accede a un segundo trasplante, pese a que la supervivencia de los pacientes que se someten a un segundo trasplante es mayor a la de los pacientes con injerto renal que regresan a diálisis <sup>(4)</sup>.

En contraste con los pacientes incidentes en diálisis no trasplantados, existen datos escasos de los pacientes trasplantados que necesitan reiniciar diálisis <sup>(17)</sup>. En vista de las características únicas de este grupo de pacientes, como ser la exposición a medicamentos inmunosupresores, entre otras, la decisión del tiempo de inicio de diálisis y las consecuencias de la diálisis pueden ser diferentes en los pacientes que retornan a diálisis post pérdida de la función del injerto renal versus los pacientes incidentes en diálisis no trasplantados <sup>(17)</sup>.

Gill *et al* <sup>(18)</sup>, realizó un análisis de la base de datos de la USRDS encontrando que la mortalidad global al 1er, 2do y 3er año de los pacientes trasplantados que regresaban a diálisis (N= 4741) fue del 16%, 25% y 33% respectivamente. Las causas de muerte fueron: Cardiovascular (36%), infecciosa (17%), enfermedad cerebrovascular (6%), malignidad (2%), misceláneas (17%) y desconocida (22%). Así mismo, Kaplan y Meier-Kriesche <sup>(19)</sup> comprobaron que la tasa de mortalidad global es tres veces mayor tras la pérdida del injerto que mientras éste se encuentra funcional (9.4 versus 2.8%) <sup>(19)</sup>. Por otro lado, Rao *et al* afirmaron que los pacientes en diálisis con injerto no funcional tienen hasta un 78% de mayor mortalidad que los no trasplantados, manteniendo esta diferencia relativamente constante para todos los rangos de edad <sup>(20)</sup>.

Queda claro que la supervivencia de los pacientes con injerto retenido que inician diálisis es menor a todos los grupos incidentes en diálisis, se estima una mortalidad del 25% al 30% a los dos años de iniciada la terapia sustitutiva. Estos datos son claramente superiores a la mortalidad a 2 años de los pacientes incidentes en diálisis; que es del 10 - 20%; y la mortalidad a 2 años de los pacientes trasplantados que está alrededor del 6%<sup>(18)</sup>.

Los registros nacionales muestran que la causa de muerte es desconocida en al menos el 20% de los pacientes. Las principales causas de muerte son: Infecciones, problemas cardiovasculares y neoplasias. Durante los primeros 3 a 6 meses después del inicio de la diálisis, la tasa de sepsis entre estos pacientes es 3 veces mayor que entre los pacientes incidentes en diálisis. Los pacientes con fiebre como parte del síndrome de intolerancia al injerto pueden mal clasificarse como sépticos, también es posible que en algunos pacientes con múltiples comorbilidades, la infección sea el evento que precede a la muerte.

Por todo lo anterior, se entiende el por qué las razones por las que los pacientes con injerto renal no funcional están con riesgo incrementado de fallecer, no están del todo definidas. Debe recordarse que entre los factores potenciales se encuentran el uso de catéteres temporales en el inicio de la diálisis, alteraciones en el sistema inmune relacionado a la uremia, exposición continua a inmunosupresores posterior a la falla del trasplante y desnutrición grave secundaria al estado de inflamación crónica.

### **Consideraciones únicas en los pacientes con injerto retenido:**

1. ***Exposición crónica a enfermedad renal crónica:*** Los pacientes con enfermedad renal crónica secundaria a pérdida de la función del injerto renal, tienen mayor exposición a diálisis previa al trasplante, exposición a medicamentos inmunosupresores durante la vida del trasplante, estos dos factores incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y malignidad. El manejo de la ERC y preparación a diálisis puede ser inferior a la que tienen los pacientes en diálisis de novo, esto en parte al poco reconocimiento y tratamiento de las complicaciones relacionadas a la ERC, dificultad en alcanzar los objetivos por el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores, inflamación crónica por el injerto retenido y la no adherencia al tratamiento <sup>(18)</sup>.

2. **Exposición continua a medicamentos inmunosupresores:** Existe una gran proporción de pacientes que continúan con el uso de inmunosupresores posterior a la pérdida de la función del injerto renal: entre estas razones destacan evitar rechazo (intolerancia al injerto), prevención para la sensibilización en candidatos a trasplante, y preservación de la función residual del injerto. Las principales preocupaciones con el uso continuo de inmunosupresores incluye el riesgo de infección, malignidad, y enfermedad cardiovascular, así como los efectos a largo plazo de los medicamentos <sup>(21)</sup>. En la actualidad, la mayoría de los grupos suspenden los anti-calceinúricos y los inhibidores de la síntesis de purinas, dejando únicamente dosis bajas de esteroides que pueden llegar a suspenderse a los 3-6 meses de iniciar diálisis.

### **El rol de la nefrectomía del injerto en pacientes que retornan a diálisis.**

En Estados Unidos, la decisión de realizar nefrectomía del injerto no funcional es controvertida y la supervivencia que tuvo el injerto funcional es fundamental para la decisión. Como premisa histórica la nefrectomía está indicada en la presencia de signos y síntomas de síndrome de intolerancia en el injerto renal no funcional, incluyendo dolor en el injerto, fiebre y hematuria. En la ausencia de datos clínicos contundentes, las indicaciones para una nefrectomía electiva permanecen pobremente definidas, y esta incertidumbre puede llevar a una exposición mayor de inmunosupresores.

El **síndrome de intolerancia al injerto** se refiere a la constelación de signos y síntomas que ocurren en pacientes con un injerto no funcional retenido que desarrollan intolerancia inmunológica al injerto. Se caracteriza por fiebre, fatiga, hematuria macroscópica, dolor del injerto y síntomas similares a cuadro viral <sup>(21)</sup>.

Este síndrome comúnmente ocurre dentro del primer año del retorno a diálisis y puede ocurrir hasta en el 30-50% de pacientes a pesar de los diferentes protocolos de disminución de la inmunosupresión. En general, cuanto más tiempo el injerto permanezca in situ, menor será la probabilidad de síndrome de intolerancia al injerto <sup>(18)</sup>. Se han analizado posibles predictores inmunológicos que se asocien con éste síndrome, pero no se encontraron correlaciones; solo *Madore et al* describieron que los sujetos con historia previa de varios episodios de rechazo son los que tienen mayor riesgo de desarrollar

intolerancia al injerto y precisar nefrectomía una vez que se suspendía la inmunosupresión (22).

Una medida fundamental ante la presencia de intolerancia al injerto es la **nefrectomía del injerto renal**. La frecuencia de nefrectomía varía de acuerdo al tiempo de duración del injerto, se afirma que hasta el 56% de los pacientes que tuvieron una sobrevida del injerto menor a 12 meses se somete a nefrectomía comparado con el 27% de los que presentan una sobrevida del injerto mayor a 12 meses (21).

Resultados similares fueron mostrados por varios grupos: *Varenterghem et al* mostró que el 94% de los injertos que se pierden dentro de los 6 primeros meses post-trasplante requieren nefrectomía, mientras que si se pierde la función posterior a los 6 meses el porcentaje de nefrectomía desciende a un 58% (23); *Secin et al* mostraron que la mayoría de las nefrectomías se realizan dentro del plazo de dos años desde la fecha del trasplante, y que casi la mitad de las mismas se hace dentro del primer año de vuelta a diálisis, estimando que la probabilidad de precisar nefrectomía tras el primer año desciende del 74 al 31%, siendo raro realizar posterior a los 28 meses (24).

Si bien existe común acuerdo de que la nefrectomía debe desarrollarse en caso de rechazo hiperagudo, trombosis vascular y complicaciones técnicas de la cirugía (21), en el caso de síndrome intolerancia está recomendada cuando este síndrome es franco. No obstante, no se puede olvidar que las manifestaciones clínicas de intolerancia no son tan evidentes en algunos casos, con una evolución más tórpida y solapada.

*Lopez-Gomez et al* (25), analizaron una cohorte de 43 pacientes trasplantados que regresaron a diálisis y demostraron que todos presentaron en mayor o menor medida signos de inflamación crónica, manteniendo cifras más elevadas de PCR e hipoalbuminemia al compararlos con pacientes incidentes en diálisis. Así mismo, demostraron que estos pacientes presentan mayores tasas de anemia y resistencia a eritropoyetina. Esta situación inflamatoria, como lo demostraron, se revertía en quienes se realizaba nefrectomía del injerto, donde se mejoraron los parámetros nutricionales y de anemia 6 meses posteriores a la cirugía (25).

Otro método de tratamiento para la intolerancia al injerto es la embolización arterial renal. Para esta se utiliza etanol o microesferas de polivinilo de alcohol seguidas por la inserción de coils metálicos. Este abordaje fue descrito por primera vez por *Lorenzo et al*

<sup>(26)</sup>. La embolización se ha asociado a menor tiempo de hospitalización y menores tasas de complicación en comparación con la nefrectomía. El alivio de los síntomas se evidencia en el 65 al 91% mientras que 8 al 22% de los pacientes requieren nefrectomía. La complicación más frecuente de este procedimiento, es el síndrome postembolización caracterizado por dolor, fiebre, elevación de leucocitos, náuseas, vómitos e íleo paralítico el cual dura 48 a 72 horas. Su incidencia varía entre 54% hasta cerca de 90%. Otra severa complicación es la infección del riñón embolizado. En cuanto a los parámetros de inflamación crónica, se describe que estos mejoran posterior a la embolización <sup>(27)</sup>.

Ahora bien, ante la ausencia de síntomas manifiestos, el rol de la nefrectomía en el manejo de la pérdida del injerto es controversial, queda poco esclarecido si la nefrectomía del injerto debe realizarse de forma sistemática en todos los injertos perdidos. La incidencia de nefrectomías varía de acuerdo a la política de cada institución, principalmente porque la nefrectomía es un procedimiento con tasas de morbilidad que varían de acuerdo al centro en cuestión <sup>(28)</sup>. Las posibles causas de esta alta morbilidad son: urgencia del procedimiento, la localización próxima del injerto a grandes vasos, alteraciones de la coagulación de los pacientes en diálisis y su mayor riesgo de infección <sup>(16)</sup>. Se ha descrito que la nefrectomía urgente se asocia con doble incidencia de complicaciones y hasta 13 veces más riesgo de mortalidad peri-operatoria. La presencia de sangrado (una complicación frecuente) puede ser causa de re-intervención hasta en el 80% de los casos <sup>(16)</sup>.

Múltiples estudios sugieren que el injerto puede actuar como un *disipador de anticuerpos*, y que la nefrectomía puede agravar la formación de niveles de anticuerpos anti-HLA. Parece que tras la nefrectomía existe un incremento de la tasa de anticuerpos circulantes en un porcentaje muy variable de pacientes, que oscila entre el 8 y el 97%. Johnston *et al* <sup>(28)</sup> mostraron que los pacientes con un PRA <30% antes del trasplante tienen un PRA mayor posterior a la nefrectomía, mientras que los pacientes con un PRA >30% antes del trasplante no presentan diferencias significativas a posterior <sup>(28)</sup>.

Sin embargo otras investigaciones han reportado no incremento en los anticuerpos anti HLA posterior a la nefrectomía. Un incremento en la allosensibilización posterior a la nefrectomía puede tomar hasta 6 semanas en desarrollarse, sugiriendo que se produce una nueva formación de anticuerpos en lugar de una adsorción de anticuerpos por el injerto. Por otro lado si se debe continuar con la inmunosupresión hasta el tiempo de la nefrectomía o hasta después de la nefrectomía continúan en debate <sup>(29)</sup>.

Los hallazgos contradictorios en los estudios retrospectivos son difíciles de interpretar puesto que el impacto de la embolización y la nefrectomía en la allosensibilización puede variar dependiendo del escenario clínico y las indicaciones para la nefrectomía así como el uso de medicación inmunosupresora <sup>(30,31)</sup>.

Si bien se ha demostrado que el estado inflamatorio en los pacientes con injerto retenido es alto <sup>(9)</sup>, no se ha confirmado plenamente la causa de este estado. En los últimos años se realizaron varios estudios que sugieren que el injerto retenido juega un rol fundamental en la presencia del estado inflamatorio y que debería valorarse realizar una nefrectomía (aún en pacientes asintomáticos) para mejorar la sobrevida. Uno de estos estudios es el de *Ayus y cols* <sup>(32)</sup>, mostraron que los niveles de proteína C reactiva (PCR) disminuyen marcadamente luego de realizar nefrectomía a pacientes con pérdida del injerto renal, lo que hace probable que el injerto *in situ* funja como un nido de inmunoreactividad y mantenga el proceso inflamatorio. Encontraron que el riesgo de muerte por cualquier causa fue 32% menor en los pacientes con injerto no funcional que se sometieron a nefrectomía en comparación con los pacientes con injerto no funcional que no lo hicieron. Del mismo modo, demostraron que la mortalidad asociada a la nefrectomía fue mucho menor a la esperada (1.5% versus el 6-37% reportada en la literatura), y que, los pacientes nefrectomizados tuvieron mayor probabilidad de recibir un segundo trasplante <sup>(32)</sup>.

Este grupo de investigación concluyó que los pacientes con injerto retenido que fueron sometidos a nefrectomía presentaban una mejor sobrevida en comparación al grupo con injerto no funcional que no se realizaba nefrectomía. Este estudio generó discusión sobre el rol de la nefrectomía en este grupo de pacientes, con opiniones a favor y otras en contra. Los autores sugirieron que la mortalidad en el grupo con injerto retenido puede deberse al estado de inflamación crónica. Ellos mismos mostraron previamente que los pacientes con injerto no funcional que se sometían a nefrectomía presentaban una menor resistencia a eritropoyetina, mejoría de la hipoalbuminemia y mejoría de los marcadores de inflamación crónica <sup>(25)</sup>.

Del mismo modo, *Langone et al* <sup>(33)</sup> realizaron la evaluación de 345 pacientes que pérdida del injerto renal, de estos el 79% requirió nefrectomía por síntomas clínicos, denotando una inflamación significativa en la mayoría <sup>(33)</sup>. Ante estos resultados, surge la controversia de si la población nefrectomizada tuvo que presentar síntomas clínicos para la decisión de la cirugía, motivo por el cual, probablemente los resultados no pueden generalizarse a pacientes asintomáticos con injerto retenido <sup>(34)</sup>.

Del mismo modo, en el estudio de *Yasar et al*<sup>(35)</sup>, que se ha publicado recientemente, realizaron una valoración nutricional y de marcadores inflamatorios en pacientes en hemodiálisis con y sin injerto renal, se mostró que los pacientes con pérdida del injerto renal tienen menor apetito, menor índice de masa corporal, menor albúmina sérica y menores niveles de colesterol que los pacientes en hemodiálisis no trasplantados. Así mismo los niveles de IL6, TNF alfa, leptina y grelina fueron mayores significativamente en el grupo con injerto retenido y correlacionaban con la falta de apetito y nivel de desnutrición. (Este estudio se utilizó en el cálculo del tamaño de muestra del presente estudio). En vista de estos últimos hallazgos es importante determinar si existe un mayor estado inflamatorio en el grupo de pacientes con injerto retenido que explique la mayor morbimortalidad en este grupo.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es bien conocido que los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis presentan un estado inflamatorio crónico, que es uno de los principales responsables de la morbimortalidad en este grupo de pacientes.

La morbi-mortalidad de pacientes receptores de trasplante renal que pierden la función del injerto y regresan a alguna modalidad de terapia sustitutiva es alta, mayor a la de la población incidente en diálisis, no trasplantados.

Por otro lado, se ha sugerido que los pacientes trasplantados que regresan a diálisis presentan un estado inflamatorio crónico alto por la persistencia del *injerto insitu*.

Por todo lo anterior, nos preguntamos:

*¿Los pacientes trasplantados con pérdida de la función renal y con el injerto in situ presentan un mayor estado inflamatorio que los pacientes en diálisis no trasplantados?*

y, que la presencia de este mayor nivel de inflamación crónica sea la responsable de la alta morbimortalidad en estos pacientes.

Por otro lado, de todos los pacientes trasplantados con pérdida del injerto solo una minoría desarrolla el síndrome de intolerancia al injerto entonces, *¿existe un mayor nivel de marcadores inflamatorios en el síndrome de intolerancia al injerto en comparación con pacientes sin este síndrome?* y una vez realizado el proceso de embolización y/o nefrectomía como tratamiento, *¿los marcadores inflamatorios se encuentran a niveles similares a pacientes en diálisis no trasplantados?*

### **III. JUSTIFICACION**

El número de pacientes trasplantados que pierden la función renal y regresan a alguna modalidad de diálisis va en incremento. La morbi-mortalidad de estos pacientes es mayor a la de los pacientes en diálisis no trasplantados; por una mayor frecuencia de

eventos cardiovasculares, procesos infecciosos, mayor grado de desnutrición y procesos neoplásicos, entre otras causas. Se asume que este grupo de pacientes presenta un nivel mayor de inflamación crónica, por la persistencia del injerto in situ.

En la actualidad existe gran controversia sobre decidir realizar nefrectomía del injerto retenido en pacientes sin síndrome de intolerancia al injerto, por lo que demostrar que el injerto retenido influye a un presentar un mayor estado inflamatorio y por consiguiente a malos desenlaces clínicos (expresados principalmente como desnutrición, resistencia a eritropoyetina, anemia e hipoalbuminemia), es importante para la toma de decisiones.

En pacientes con síndrome de intolerancia al injerto, se realiza nefrectomía quirúrgica y/o embolización percutánea, en espera de que los marcadores inflamatorios disminuyan posterior al procedimiento a niveles similares a los pacientes que no tienen injerto retenido.

Por todo lo anterior consideramos importante realizar la cuantificación de los principales marcadores inflamatorios para demostrar el efecto de permanecer con el injerto in situ en pacientes con y sin intolerancia al injerto.

#### **IV. OBJETIVOS**

##### **Objetivo Principal:**

Comparar el nivel de marcadores inflamatorios entre pacientes receptores de trasplante renal con injerto renal no funcional y pacientes en diálisis no trasplantados.

### **Objetivo Secundario:**

Comparar el nivel de marcadores inflamatorios al diagnóstico de síndrome de intolerancia al injerto, posterior al evento de embolización y posterior al evento de nefrectomía en los pacientes a los que se diagnosticó síndrome de intolerancia y se realizó alguna maniobra terapéutica durante el tiempo del estudio.

### **Objetivos específicos:**

- ✓ Comparar el nivel de Proteína C Reactiva y citocinas inflamatorias en pacientes trasplantados con injerto renal no funcional y pacientes en diálisis no trasplantados.
- ✓ Comparar parámetros clínicos y de laboratorio en pacientes trasplantados con injerto renal no funcional y pacientes en diálisis no trasplantados.
- ✓ Comparar el nivel de Proteína C Reactiva y citocinas al diagnóstico de síndrome de intolerancia al injerto, posterior al evento de embolización y posterior al evento de nefrectomía en los pacientes a los que se diagnosticó síndrome de intolerancia y se realizó alguna maniobra terapéutica.
- ✓ Comparar parámetros clínicos y de laboratorio al diagnóstico de síndrome de intolerancia al injerto, posterior al evento de embolización y posterior al evento de nefrectomía en los pacientes a los que se diagnosticó síndrome de intolerancia y se realizó alguna maniobra terapéutica.

## **V. HIPÓTESIS**

Los pacientes trasplantados con injerto renal no funcional presentan niveles mayores de marcadores inflamatorios en comparación con pacientes en terapia sustitutiva no trasplantados.

**Hipótesis secundaria:**

Posterior a la realización de embolización y/o nefrectomía los marcadores inflamatorios estarán igual a los pacientes en terapia sustitutiva nunca trasplantados.

**VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

**a. Diseño del Estudio:** Estudio transversal, comparativo.

**b. Universo de estudio:** Pacientes adultos receptores de trasplante renal con pérdida del injerto renal con seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**c. Muestra y grupos de estudio:**

Para el objetivo principal del estudio se conformaran los siguientes grupos:

**Grupo 1: CASOS:** Pacientes trasplantados con injerto renal no funcional en terapia sustitutiva, sin intolerancia al injerto; este grupo estará pareado con:

**Grupo 2: CONTROLES:** Pacientes en terapia sustitutiva no trasplantados. Pareados por edad, género, etiología de la enfermedad renal crónica, tiempo en diálisis y tipo de terapia sustitutiva.

Para el objetivo secundario, que se centrará en pacientes trasplantados con injerto renal no funcional con síndrome de intolerancia al injerto y resolución del mismo por embolización y/o nefrectomía. Los grupos son:

**Grupo 3: Síndrome de intolerancia:** Pacientes trasplantados con injerto renal no funcional con síndrome de intolerancia al injerto sin importar inmunosupresión.

**Grupo 4: Post-embolización:** Pacientes trasplantados con injerto renal no funcional que fueron sometidos a postembolización por intolerancia al injerto.

**Grupo 5: Post-nefrectomía:** Pacientes trasplantados con injerto renal no funcional que fueron sometidos a nefrectomía por intolerancia al injerto.

**d. Lugar de Realización:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**e. Periodo de Estudio:** Enero del 2013 a Diciembre del 2014.

**f. Criterios de Inclusión:**

Para el objetivo principal:

- Pacientes de 18 a 60 años de edad.
- Pacientes trasplantados con injerto renal no funcional (ver definición operacional).
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado aprobado por el comité institucional de investigación biomédica en humanos.

Para el objetivo secundario:

- Pacientes de 18 a 60 años de edad.
- Pacientes trasplantados con injerto renal no funcional con síndrome de intolerancia al injerto.
- Pacientes trasplantados con injerto renal no funcional que fueron sometidos a embolización por síndrome de intolerancia.
- Pacientes trasplantados con injerto renal no funcional que fueron sometidos a nefrectomía por síndrome de intolerancia.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado aprobado por el comité institucional de investigación biomédica en humanos.

#### **g. Criterios de Exclusión:**

Para el objetivo principal:

- Presencia de proceso inflamatorio agudo (ver definición operacional).
- Terapia sustitutiva menor a 6 meses.

#### **h. Definiciones operacionales:**

*Paciente trasplantado con injerto renal no funcional:* Paciente receptor de trasplante renal con pérdida de la función del injerto, en terapia sustitutiva por al menos 6 meses, sin datos

de síndrome de intolerancia al injerto, sin proceso inflamatorio agudo y que el injerto permaneció funcional por al menos 6 meses.

Proceso inflamatorio agudo: Se considerara como proceso inflamatorio:

- ❖ Evidencia clínica de proceso infeccioso al momento de la toma de muestra.
- ❖ Historia de proceso infeccioso en los 2 meses previos a la toma de muestra.
- ❖ Historia de proceso quirúrgico en los 2 meses previo a la toma de muestra.

Síndrome de intolerancia al injerto: Presencia de fiebre, dolor en el injerto y/o hematuria en pacientes trasplantados con pérdida de la función renal, sin otra causa que explique la sintomatología y que serán sometidos a una maniobra terapéutica como embolización y/o nefrectomía.

#### **i. Tamaño de muestra:**

Se calculó el tamaño de muestra para la comparación de medias de datos cuantitativos, en grupos emparejados con el programa Epidat 3.1, basados en el artículo de *Yasar et al* <sup>(26)</sup>

Para PCR: Con una desviación estándar esperada para el grupo de pacientes con pérdida del injerto renal de 10.68 y para la población en terapia sustitutiva sin trasplante de 1.58, con una diferencia de medias de 6.54 y con un coeficiente de correlación de 0.2 con un intervalo de confianza de 95% la n=20 para un poder del 80% y n=27 para un poder del 90%. Este marcador fue el que mostro mayor numero de n por lo que se considerara para el análisis.

#### **j. Variables**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta la toma de muestra	Cuantitativa continua.	Años.

Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Nominal.	Masculino / Femenino.
Etiología	Causa de la enfermedad renal crónica.	Ordinal	Diversas categorías.
Tiempo en diálisis	Tiempo transcurrido desde el inicio de terapia sustitutiva hasta la toma de muestra, en el caso de los pacientes trasplantados post-perdida del injerto.	Cuantitativa continua.	Meses
Modalidad de diálisis	Modalidad de terapia sustitutiva.	Nominal.	Hemodialisis / diálisis peritoneal
Edad al trasplante renal	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el trasplante renal	Cuantitativa continua.	Años.
Modalidad de diálisis pre-trasplante renal	Modo de terapia sustitutiva previo al trasplante renal.	Ordinal.	Anticipado / HD / DP
Tiempo en diálisis pre-trasplante renal	Tiempo en diálisis previo al trasplante renal.	Cuantitativa continua.	Meses.
Tipo de trasplante	Modalidad de trasplante	Nominal.	Cadaverico / Vivo
HLA	Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Numero de haplotipos que comparte el paciente.	Ordinal	0-1-2
Inmunosupresión inicial	Esquema de inmunosupresión inicial: Basado en prednisona, azatioprina, ciclosporina y mofetil.	Ordinal	Diversas categorías.
Rechazo humoral y/o celular	Presencia de rechazo humoral y/o celular a nivel del injerto renal.	Nominal.	Si / No
Problema obstructivo	Presencia de patología obstructiva a nivel del injerto renal durante la vida del trasplante	Nominal.	Si / No
Historia de infección activa por CMV	Presencia de infección activa por citomegalorivirus durante la vida del trasplante renal.	Nominal.	Si / No
Tiempo de vida del trasplante	Tiempo de vida del trasplante renal	Cuantitativa continua	Años
Inicio programado de diálisis	Si se planifico con anticipación el inicio de terapia sustitutiva	Nominal.	Si / No
Acceso vascular - Hemodiálisis	Tipo de acceso vascular utilizado para la hemodiálisis	Ordinal	Fistula / Permacath / Mahurkar
Duración/frecuencia de sesiones de hemodiálisis	Duración y frecuencia de las sesiones de hemodialisis.	Ordinal.	Varios esquemas

Modalidad de diálisis peritoneal	Modalidad de diálisis peritoneal	Nominal	DPCA / DPA
Uso actual inmunosupresores	Uso de inmunosupresores posterior a la pérdida del injerto renal.	Ordinal	Prednisona / AZA / Mofetil / tacolimus / ciclosporina
Dosis de prednisona	Dosis de prednisona diaria, posterior a la pérdida del injerto renal.	Cuantitativa continua.	mg/día
Grupo sanguíneo	Grupo sanguíneo.	Ordinal.	O / A / B / AB
PRA clase I	Panel de anticuerpos reactivos de clase I.	Cuantitativa continua.	%
PRA clase II	Panel de anticuerpos reactivos de clase I.	Cuantitativa continua.	%
Índice de masa corporal. IMC	Cociente entre el peso en kilogramos y la talla al cuadrado.	Cuantitativa continua.	kg/m <sup>2</sup>
Tensión arterial media	Cociente entre (TAS+TAD+TAD)/3	Cuantitativa continua.	mmHg
Hemoglobina	Proteína presente en los glóbulos rojos cuya función es el transporte de oxígeno.	Cuantitativa continua.	gr/dl
Glucosa	Nivel sérico de glucosa.	Cuantitativa continua	mgs/dl.
Nitrógeno ureico	Nitrogeno ureico sérico.	Cuantitativa continua.	mg/dL
Creatinina sérica	Nivel de creatinina sérica	Cuantitativa continua	mg/dL
Sodio	Nivel del ion sodio sérico.	Cuantitativa continua	mmol/L
Potasio	Nivel del ion potasio sérico.	Cuantitativa continua	mmol/L
CO2	Nivel de bicarbonato sérico.	Cuantitativa continua	mEq/L
Ca c	Nivel del calcio corregido sérico.	Cuantitativa continua	mg/dL
Fosforo	Nivel del catión fósforo sérico.	Cuantitativa continua	mg/dL
PTH	Hormona paratiroidea sérica.	Cuantitativa continua	pg/mL
Albúmina	Proteína plasmática sintetizada por el hígado.	Cuantitativa continua.	mg/dL
Ferritina	Nivel de ferritina sérica.	Cuantitativa continua.	ng/mL
Índice de saturación	Índice de saturación.	Cuantitativa continua.	%

Hierro	Hierro sérico.	Cuantitativa continua.	mcg/dL
Triglicéridos	Molécula de glicerol en la que los 3 grupos hidroxilo se unen a ácidos grasos.	Cuantitativa continua	mgr/dl.
Colesterol Total	Alcohol esteroide precursor de los ácidos biliares y hormonas esteroideas.	Cuantitativa continua	mgr/dl.
HDL colesterol	Lipoproteína de alta densidad.	Cuantitativa continua	mgrs/dl.
LDL colesterol	Lipoproteína de baja densidad.	Cuantitativa continua	mgrs/dl.
EPO UI/sem	Dosis de Eritropoyetina utilizada a la semana	Cuantitativa continua	Unidades/se mana
Hipertensión arterial sistémica	Presencia de hipertensión arterial sistémica	Nominal	Si / No
Anemia	Presencia de hemoglobina menor a 10 gr/dl	Nominal	Si / No
Dislipidemia	Presencia de alteraciones a nivel de triglicéridos y / colesterol.	Nominal	Si / No
Hipotiroidismo	Diagnóstico de hipotiroidismo con sustitución hormonal	Nominal	Si / No
Cardiopatía isquémica	Presencia de cardiopatía isquémica.	Nominal	Si / No
Hiperparatiroidismo	Presencia de PTH mayor a 350.	Nominal	Si / No
Historia de paratiroidectomía	Historia de resección paratiroidea.	Nominal	Si / No
Procalcitonina	Nivel de procalcitonina sérica.	Cuantitativa continua	ng/mL
PRC	Proteína C reactiva.	Cuantitativa continua	mg/L
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante beta a nivel sérico.	Cuantitativa continua	pg/mL
IFN- $\gamma$	Interferón gamma a nivel sérico.	Cuantitativa continua	pg/mL
IL-10	Interleucina-10 sérico.	Cuantitativa continua	pg/mL
IL-1b	Interleucina-1 beta sérico.	Cuantitativa continua	pg/mL
IL-6	Interleucina-6 sérico.	Cuantitativa continua	pg/mL
IL-8	Interleucina-8 sérico.	Cuantitativa continua	pg/mL

MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos sérica.	Cuantitativa continua	pg/mL
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa sérico.	Cuantitativa continua	pg/mL
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina-1 sérico.	Cuantitativa continua	pg/mL

**k. Proceso:**

- Se captó a los pacientes “casos” en la consulta externa de terapia sustitutiva y trasplantes, una vez identificado, se procedió a la firma del consentimiento informado, se verificaron criterios de inclusión e exclusión y en su caso se procedió a la toma de la muestra. Una vez determinado un “caso”, se buscaron en la consulta externa a 2 “controles”, pareo realizado por edad, sexo, etiología, tiempo en diálisis y tipo de terapia sustitutiva.
- Para el objetivo secundario, de igual forma los casos con síndrome de intolerancia al injerto, post-embolización y post-nefrectomía se identificaron en hospitalización, la consulta externa de terapia sustitutiva y trasplantes, una vez identificado, se procedió a la firma del consentimiento informado, se verificaron criterios de inclusión e exclusión y en su caso se procedió a la toma de la muestra.
- Conjuntamente se realizó la revisión de expediente de todos los casos.
- Procesamiento de la muestra:
  - Se realizó la medición de procalcitonina en el Laboratorio de Infectología y la medición de proteína C reactiva ultrasensible en el Laboratorio central del Instituto (método ELISA).
  - Para la medición de citocinas se procedió a: centrifugación en frío (4 grados centígrados), se conformaron 5 alícuotas de 1 ml de plasma y se procedió a refrigerar en el ultracongelador a -70 grados centígrados, esto en el laboratorio de trasplantes del Instituto.

- Una vez concluida la recolección de todas las muestras, centrifugación y almacenamiento de las alícuotas, se procedió a realizar la determinar el nivel de citocinas inflamatorias: TGF-  $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta. IFN- $\gamma$ : Interferón gamma. IL-10: Interleucina-10. IL-1b: Interleucina-1 beta. IL-6: Interleucina-6. IL-8: Interleucina-8. MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos. TNF-  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa. IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina-1; por medio de método de Luminex, esto desarrollado por nosotros en el laboratorio de nutriología del instituto en conjunto con el departamento de reumatología.
  - Para la medición de las citocinas por medio de LUMINEX, se utilizaron los siguientes kits:
    - HCYTOMAG-60K-07: Milliplex Catalog. Human Cytokine magnetic Kit 7 plex for: IFN-gamma magnetic, IL-10 magnetic, IL1a o IL1b magnetic, IL-6 magnetic, IL-8 magnetic, MCP-1 magnetic, TNFF a magnetic.
    - TGFBMAG-64K-01: TGF-beta 1 Single Plx Magnetic BeadKit.
    - HIGFMAG-52K-01: Milliplex ID HIGF52K01 Human IGF1-II Magnetic 1 Plex For IGF – I Magnetic.
  - Una vez reunidas todas las muestras, se procedio al procesamiento de cada uno de los kits de acuerdo al protocolo estipulado para la preparación de cada placa (protocolo estipulado para cada placa). Finalmente se realizó la lectura de cada placa a traves del equipo de Luminex en el departamento de Nutriología Clinica del instituto.

## **I. Análisis Estadístico:**

Se utilizó estadística descriptiva según el nivel de medición de las variables. Las variables categóricas se expresaran como frecuencias y proporciones. Los valores numéricos se muestran como promedio con desviación estándar, o mediana con rango min-max, de acuerdo a distribución normal o no.

Para comparar las variables categóricas entre los diferentes grupos se utilizará Prueba de Chi cuadrada. Para comparaciones de las variables numéricas continuas entre dos grupos se utilizará la prueba T student, U Mann Withney, para comparación de mas de 2 grupos se utilizó K-Wallis o ANOVA de un factor de acuerdo al tipo de distribución de la variable. Para la comparación de datos pareados se utilizó Wilcoxon.

Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## **RESULTADOS.**

Se incluyeron en el estudio a 33 casos, los cuales son pacientes trasplantados que retornaron a diálisis de forma permanente y conservan el injerto renal no funcional; cada caso se pareó con 2 controles, pareo realizado por género, edad, etiología de la enfermedad renal, modalidad de terapia sustitutiva y tiempo en diálisis.

El promedio de edad de la población estudiada fue 35 años, siendo el 63.6% del género masculino y la principal causa de enfermedad renal crónica fue la etiología desconocida. El tiempo en diálisis post pérdida de la función del injerto renal fue de 2.94 años, con una distribución equitativa entre ambas modalidades de terapia sustitutiva. En la Tabla 1 se muestran las características de la población a su inclusión al estudio.

**TABLA 1. Características demográficas de la población total, pacientes con injerto retenido y pacientes en diálisis sin injerto.**

VARIABLE	Población total n=99	Casos n=33	Controles n=66	p
<b>Edad (años)*</b>	35.61 ± 11.28	35.51 ± 10.15	35.66 ± 12.01	0.952
<b>Género masculino<sup>¶</sup></b>	63 (63.6%)	21 (63.6%)	42 (63.6%)	1.000
<b>Etiología<sup>¶</sup></b>				
<b>Desconocida</b>	90 (90.9%)	28 (84.8%)	62 (93.9%)	0.287
<b>Litiasis</b>	1 (1%)	1 (3%)	-	
<b>Alport</b>	1 (1%)	1 (3%)	-	
<b>Glomerulonefritis por Ig A</b>	1 (1%)	1 (3%)	-	
<b>Lupus</b>	3 (3%)	1 (3%)	2 (3%)	
<b>Diabetes mellitus</b>	3 (3%)	1 (3%)	2 (3%)	
<b>Tiempo en diálisis (meses)<sup>Δ</sup> (post pérdida del injerto renal)</b>	37.59 (5.88- 234.05)	35.35 (5.88- 234.05)	38.32 (6.31- 153.69)	0.970
<b>Modalidad de diálisis<sup>¶</sup></b>				
<b>Hemodiálisis</b>	51 (51.5%)	17 (51.5%)	34 (51.5%)	0.887
<b>Diálisis peritoneal</b>	48 (48.5%)	16 (48.5%)	32 (48.5%)	

\* Media ± desviación estándar.

Δ Mediana (mínimo – máximo).

¶ Número de casos (porcentaje del total).

El grupo de estudio se trasplantó en promedio a los 23 años de edad, la modalidad predominante pre trasplante fue la diálisis peritoneal, permaneciendo en promedio 2 años en esta modalidad previo al trasplante. La mayoría tuvo un trasplante de donador vivo y como esquema inmunosupresor inicial prednisona-azatioprina-ciclosporina. El 75% de la población tuvo rechazo humoral y/o celular hacia el injerto entre otros problemas, finalmente, el tiempo de vida del trasplante en promedio fue de 7.68 años. La Tabla 2 muestra las características del trasplante renal.

**TABLA 2. Características e historia natural del trasplante renal en el grupo de pacientes con injerto retenido.**

<b>HISTORIA DEL TRASPLANTE</b>	<b>CASOS (n=33)</b>
<b>Edad al trasplante renal (años) *</b>	23.13 ± 8.62
<b>Género masculino<sup>¶</sup></b>	21 (63.6%)
<b>Etiología desconocida<sup>¶</sup></b>	28 (84.8%)
<b>Modalidad de diálisis pre-trasplante renal<sup>¶</sup></b>	
<b>Ninguna (Trasplante anticipado)</b>	2 (6.1 %)
<b>Hemodiálisis</b>	8 (24.2 %)
<b>Diálisis peritoneal</b>	23 (69.7 %)
<b>Tiempo en diálisis pre-trasplante renal (meses): <sup>¶</sup></b>	23.85 (4.73-94.52)
<b>Hemodiálisis (meses)</b>	11.92 (4.73-34.2)
<b>Diálisis peritoneal (meses)</b>	24.05 (7.06-94.52)
<b>Tipo de trasplante: <sup>¶</sup></b>	
<b>Trasplante donador cadavérico</b>	7 (21.2%)
<b>Trasplante donador vivo</b>	26 (78.8%)
<b>HLA 0</b>	4 (15.4%)
<b>HLA 1</b>	22 (84.6%)
<b>Inmunosupresión inicial: <sup>¶</sup></b>	
<b>Prednisona-azatioprina-ciclosporina</b>	21 (63.6%)
<b>Prednisona-mofetil-tacrolimus</b>	7 (21.2%)
<b>Prednisona-mofetil-ciclosporina</b>	2 (6.1%)
<b>Prednisona-azatioprina-tacrolimus</b>	3 (9.1%)
<b>Rechazo humoral y/o celular<sup>¶</sup></b>	25 (75.8%)
<b>Problema obstructivo<sup>¶</sup></b>	2 (6.1%)
<b>Historia de infección activa por CMV<sup>¶</sup></b>	4 (12.1%)
<b>Tiempo de vida del trasplante renal (años) <sup>Δ</sup></b>	7.68 (0.5-26.97)

CMV: Citomegalovirus. HLA: Antígeno leucocitario humano (haplotipo).

\* Media ± desviación estándar.

Δ Mediana (mínimo – máximo).

¶ Número de casos (porcentaje del total).

Posterior a su retorno a diálisis, el tiempo promedio, en terapia sustitutiva, previo a la toma de muestra es de 2.9 años sin encontrar un predominio en la modalidad de diálisis. La mitad de los pacientes que se encuentran en hemodiálisis tienen una fístula arterio-venosa (FAVI) como acceso para la terapia, y la mayoría tiene 3 sesiones a la semana con una duración de 3 horas cada una. En el caso de los pacientes en diálisis peritoneal, la mayoría se encuentra en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) con 4 recambios diarios. Entre

los casos, 7 pacientes con injerto retenido utilizan todavía prednisona siendo la dosis menor a 5 mgr. El panel de anticuerpos reactivos (PRA) fue significativamente mayor en los casos comparados con los controles. La Tabla 3 muestra las características de diálisis de la población en estudio al momento de su inclusión al estudio.

**TABLA 3. Características de la terapia sustitutiva, inmunosupresión y riesgo inmunológico en la población.**

	Población total n=99	Casos n=33	Controles n=66	p
Inicio programado de diálisis	37 (37.4%)	10 (30.3%)	27 (40.9%)	0.304
Tiempo total en diálisis (meses) <sup>Δ</sup>	37.59 (5.88-234.05)	35.35 (5.88-234.05)	38.32 (6.31-153.69)	0.970
Modalidad de diálisis				
Hemodiálisis	51 (51.5%)	17 (51.5%)	34 (51.5%)	0.887
Diálisis peritoneal	48 (48.5%)	16 (48.5%)	32 (48.5%)	
Acceso vascular - Hemodiálisis				
Fistula arterio-venosa	27 (52.9%)	10 (58.8%)	17 (50%)	0.694
Permacath	8 (15.7%)	3 (17.6%)	5 (14.7%)	
Mahurkar	16 (31.4%)	4 (23.5%)	12 (35.3%)	
Duración/frecuencia de sesiones de hemodialisis				
3 horas/3 veces por semana	50 (98.0%)	16 (94.1%)	34 (100%)	0.153
3 horas/2 veces por semana	1 (2.0%)	1 (5.9%)	-	
Modalidad de diálisis peritoneal				
DPCA	31 (64.6%)	12 (75%)	19 (59.4%)	0.315
DPA	17 (35.4%)	4 (25%)	13 (40.6%)	
Frecuencia diálisis:				
DPCA – 4 cambios diarios	29 (93.5%)	12 (100%)	17 (89.5%)	0.509
DPA – 5 cambios / 9 horas	15 (88.2%)	4 (100%)	11 (84.6%)	0.404
Uso actual - Inmunosupresores				
Prednisona	7 (7.1%)	7 (21.2%)	0 (0%)	0.000
Azatioprina - Mofetil	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Tacrolimus - Ciclosporina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Dosis de Prednisona mg/dia <sup>Δ</sup>	5 (2.5-5)	5 (2.5-5)	0	-
Grupo sanguíneo O Rh positivo	62 (83.8%)	24 (92.3%)	38 (79.2%)	0.268
PRA clase I <sup>Δ</sup>	4 (0-91)	28 (0-91)	2 (0-49)	0.004
PRA clase I >30%	12 (27.9%)	9 (50%)	3 (12.0%)	0.006
PRA clase II <sup>Δ</sup>	3 (0-89)	41.5 (0-89)	1 (0-77)	0.000
PRA clase II >30%	13 (30.2%)	11 (61.1%)	2 (8%)	0.000

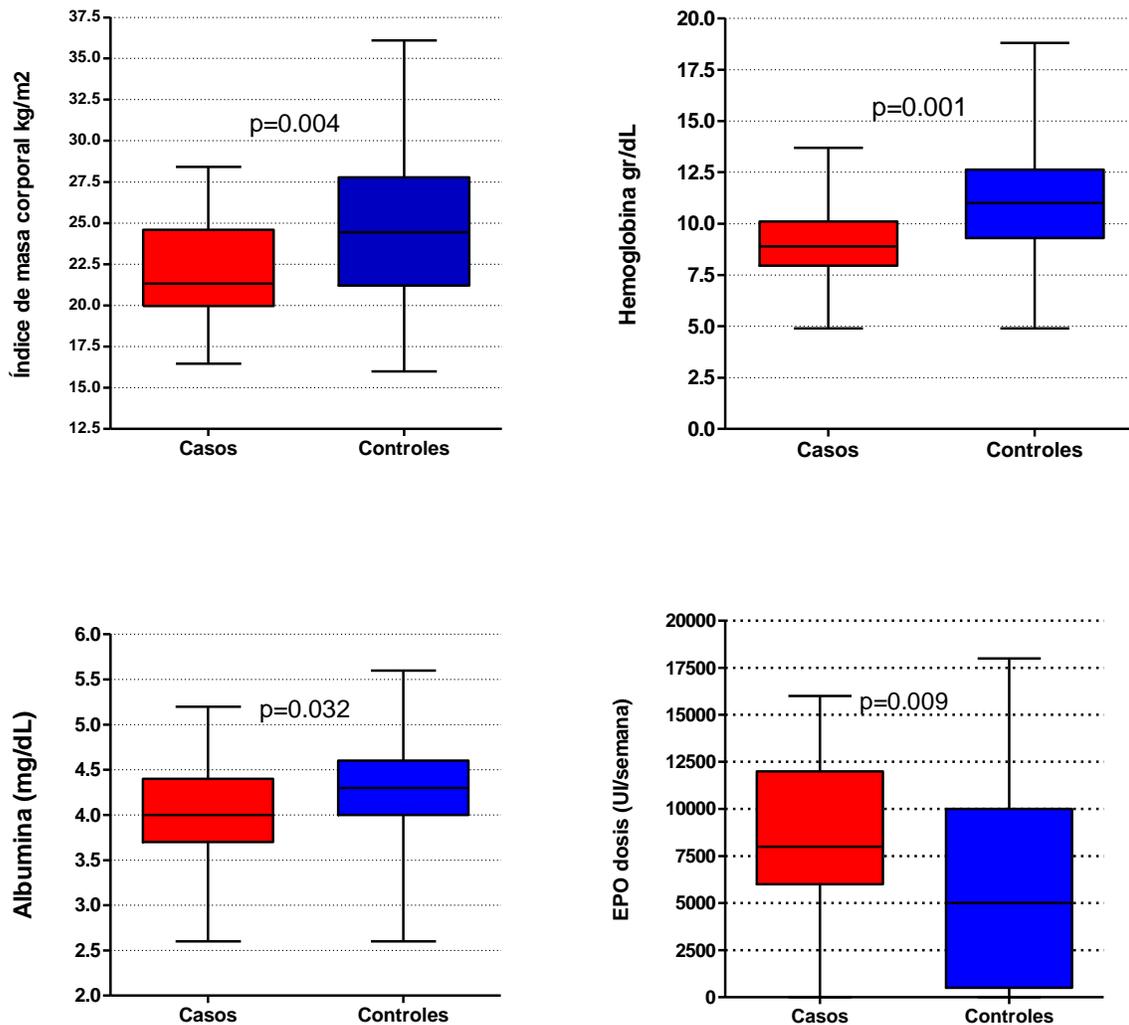
DPCA: Diálisis peritoneal continua ambulatoria. DPA: Diálisis peritoneal automatizada. PRA: Panel de anticuerpos reactivos.

<sup>Δ</sup> Mediana (mínimo – máximo).

Se realizaron las mediciones de parámetros clínicos y de laboratorio, el grupo de pacientes casos (pacientes trasplantados con injerto retenido) mostro un nivel de índice de masa corporal (IMC) menor al grupo control (21.33 versus 24.44), lo mismo se evidenció con el

nivel de hemoglobina (9.08 versus 11.1) y albúmina (4.0 versus 4.3); contrariamente, la dosis de eritropoyetina (EPO) en el grupo de casos fue significativamente mayor que en el grupo control (8000 versus 5000) (GRAFICO 1). En la TABLA 4 se describen los datos clínicos y de laboratorio en la población.

**GRAFICO 1. Índice de masa corporal, nivel de hemoglobina sérica, nivel de albúmina y dosis de eritropoyetina semanal en en los pacientes con injerto retenido y los pacientes en diálisis no trasplantados.**



EPO: Eritropoyetina. UI: Unidades

**TABLA 4. Características clínicas y de laboratorio en la población global, casos y controles.**

	Población total n=99	Casos n=33	Controles n=66	P
IMC kg/m <sup>2</sup> Δ	22.79 (20.96-26.81)	21.33 (16.45-28.42)	24.44 (15.98-36.10)	<b>0.004</b>
TAM mmHg *	99.13 ± 16.58	99.53 ± 20.63	98.92 ± 14.30	<b>0.879</b>
Hb gr/dL *	10.43 ± 2.45	9.08 ± 1.84	11.10 ± 2.46	<b>0.001</b>
Glucosa mg/dL Δ	85 (79-92)	84.00 (61-104)	86 (52-170.5)	<b>0.174</b>
BUN mg/dL *	62.47 ± 21.58	68.15 ± 25.66	59.63 ± 18.80	<b>0.064</b>
Creatinin mg/dL*	12.82 ± 4.61	12.74 ± 4.52	12.86 ± 4.69	<b>0.899</b>
Sodio mmol/L *	139.67 ± 3.38	139.55 ± 3.81	139.73 ± 3.17	<b>0.802</b>
Potasio mmol/L *	5 ± 0.88	5.36 ± 0.98	4.82 ± 0.77	<b>0.003</b>
CO <sub>2</sub> mEq/L Δ	23 (20-26)	23 (17-31)	22.5 (15-32)	<b>0.635</b>
Ca c mg/dL Δ	9.24 (8.54-9.82)	9.24 (6.32-11.6)	9.3 (6.5-10.62)	<b>0.722</b>
Fosforo mg/dL *	5.95 ± 1.87	5.7 ± 1.88	6.07 ± 1.86	<b>0.357</b>
PTH pg/mL Δ	536 (255.18-903.43)	421 (4.2-3059.7)	623 .9 (13.6-2263)	<b>0.112</b>
Albumina gr/dL Δ	4.2 (3.9-4.6)	4.0 (2.6-5.2)	4.3 (2.6-5.6)	<b>0.032</b>
Ferritina ng/mL Δ	215 (50.85-441.75)	224 (11-3201)	206 (8.0-1950)	<b>0.275</b>
Índ Sat (%)Δ	22.91 (15-34)	22.91 (6.76-81.5)	22.95 (5.35-64)	<b>0.609</b>
Hierro mcg/dLΔ	58.45 (41.75-80.63)	54 (22-166)	59 (18-154)	<b>0.794</b>
Col Total mg/dLΔ	160 (129.25-184)	155 (96-213)	161 (76-326)	<b>0.270</b>
C-HDL mg/dL Δ	40 (33-50)	40 (8-66)	39.5 (13.7-86)	<b>0.325</b>
C-LDL mg/dL *	90.54 ± 36.17	82.41 ± 29.18	94.75 ± 38.87	<b>0.124</b>
Triglicéridos Δ	129 (95.5-196)	118.5 (62-312)	149 (45.2-578)	<b>0.055</b>
VUR(>100ml/día)	22 (22.4%)	5 (15.2%)	17 (26.2%)	<b>0.217</b>
EPO UI/sem Δ	8000 (2000-12000)	8000 (0-16000)	5000 (0-18000)	<b>0.009</b>

IMC: Índice de masa corporal. TAM: Tensión arterial media. Hb: Hemoglobina BUN: Nitrogeno ureico. CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono. Ca c: Calcio corregido. PTH: parathormona. Ind Sat: Índice de Saturación. Col total: Colesterol Total. C-HDL: Colesterol de alta densidad. C-LDL: Colesterol de baja densidad. VUR: Volumen Urinario Residual. EPO: Eritropoyetina.

\* Media ± desviación estándar.

Δ Mediana (mínimo – máximo).

**TABLA 5. Comorbilidades en la población global, casos y controles.**

	Población total n=66 n(%)	Casos n=33 n(%)	Controles n=66 n(%)	p
Índice de masa corporal <25	65 (65.7%)	27 (81.8%)	38 (57.6%)	<b>0.017</b>
Hipertensión arterial sistémica	93 (93.9%)	29 (87.9%)	64 (97%)	<b>0.074</b>
Anemia (Hb <10.5 gr/dL)	50 (50.5%)	26 (78.8%)	24 (36.4%)	<b>0.001</b>
Dislipidemia	62 (62.6%)	17 (51.5%)	45 (68.2%)	<b>0.106</b>
Hipotiroidismo	11 (11.1%)	1 (3.0%)	10 (15.2%)	<b>0.070</b>
Cardiopatía isquémica	5 (5.1%)	2 (6.1%)	3 (4.5%)	<b>0.746</b>
Hiperparatiroidismo	85 (85.9%)	27 (81.8%)	58 (87.9%)	<b>0.415</b>
Historia de paratiroidectomía	14 (16.5%)	7 (25.9%)	7 (12.1%)	<b>0.109</b>

Hb: Hemoglobina.

La presencia de índice de masa corporal <25 fue significativamente mayor en el grupo de estudio (81.8%) al compararlo con el grupo control (57.6%). Se encontró anemia

en el 78.8% de los casos y en el 36.4% de los controles. La tabla 5 muestra las principales comorbilidades encontradas en la población estudiada.

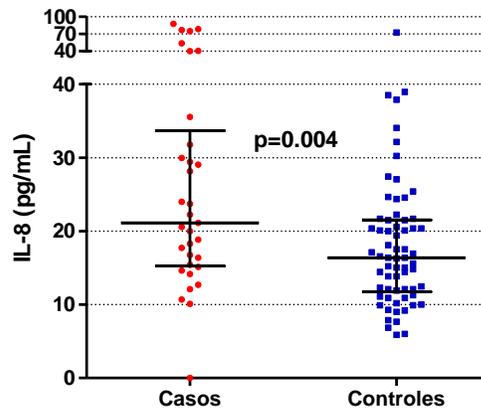
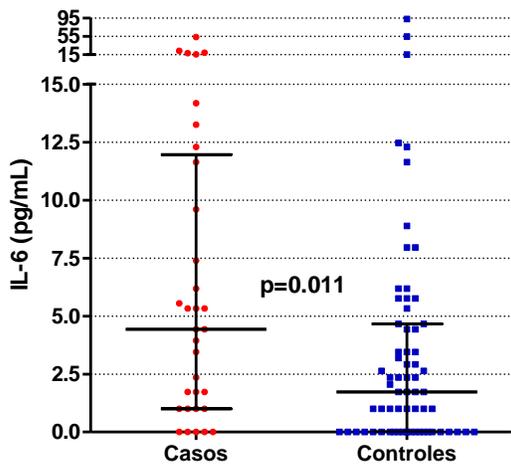
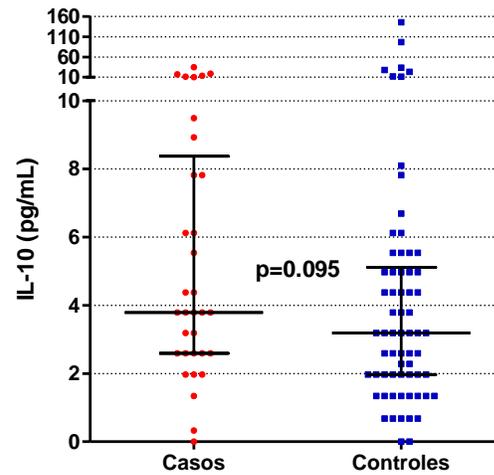
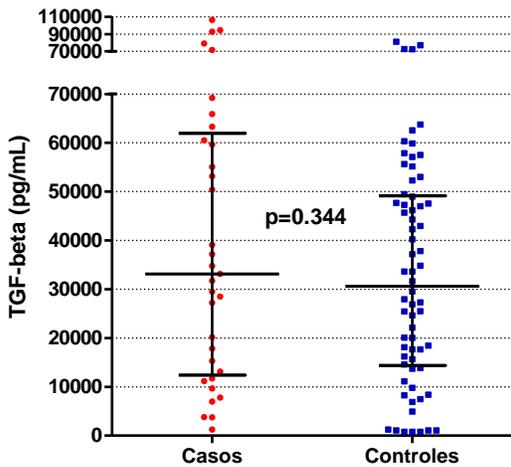
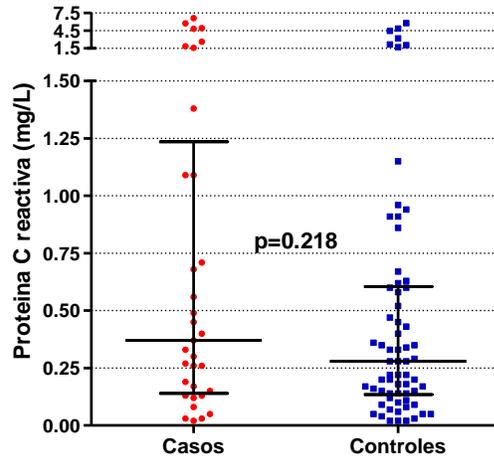
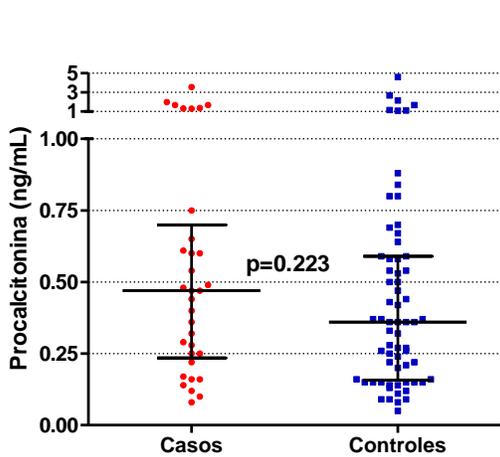
Para la medición de marcadores inflamatorios, se incluyeron: Procalcitonina, proteína C reactiva (PCR), factor de crecimiento transformante beta (TGF-  $\beta$ ), interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), interleucina-10 (IL-10), interleucina-1 beta (IL-1b), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1). Como se muestra en la Tabla 6 los niveles IL-6 e IL-8 fueron significativamente menores en el grupo control que en el grupo de pacientes con injerto retenido. La tabla 6 y el gráfico 2 muestran la determinación de las citocinas inflamatorias y anti-inflamatorias en ambos grupos.

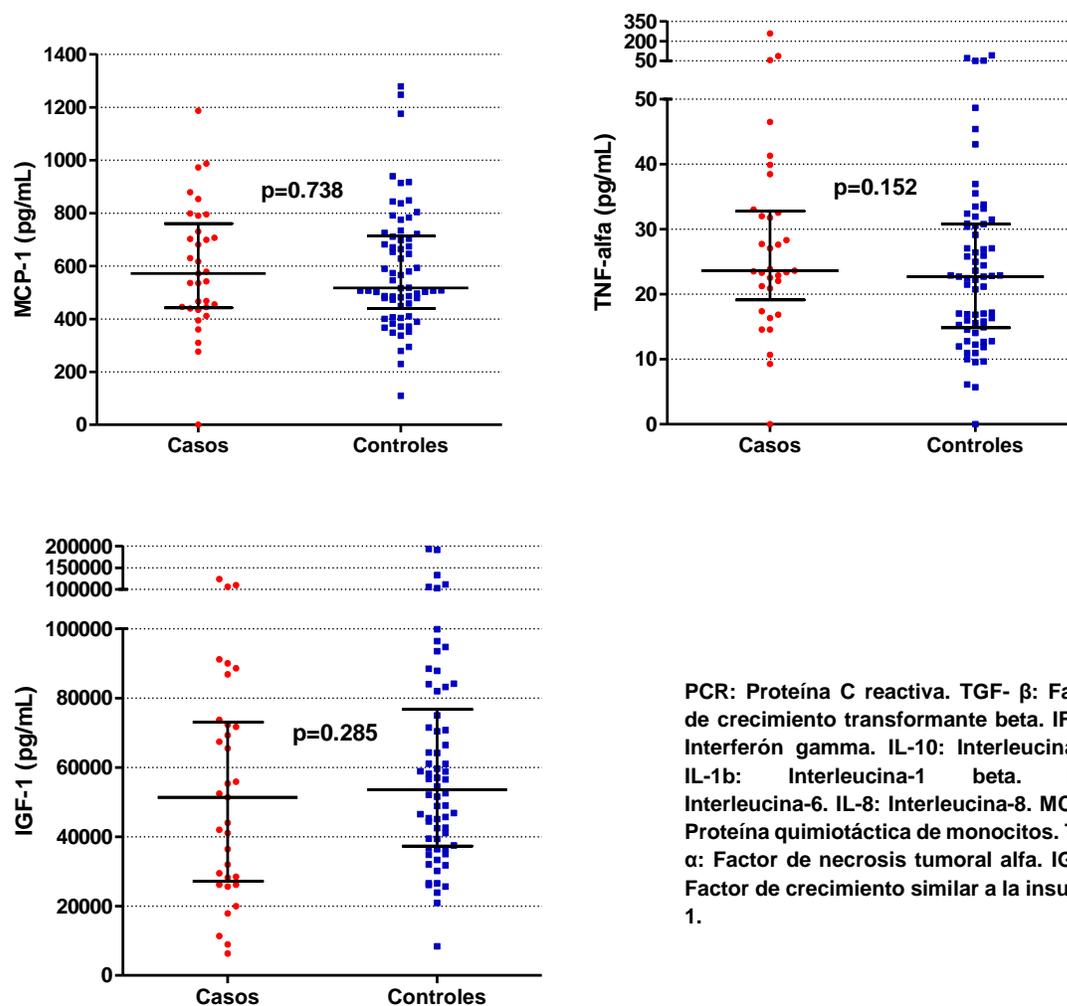
**TABLA 6. Medición de proteína C reactiva y citocinas pro y anti-inflamatorias en los pacientes con injerto retenido y los pacientes en diálisis no trasplantados.**

	Población total n=99 mediana (min-max)	Casos n=33 mediana (min-max)	Controles n=66 mediana (min-max)	P
Procalcitonina, ng/mL	0.37 (0.17-0.61)	0.47 (0.24-0.70)	0.36 (0.16-0.59)	<b>0.223</b>
PCR, mg/L	0.29 (0.14-0.68)	0.37 (0.14-1.24)	0.28 (0.14-0.61)	<b>0.218</b>
TGF- $\beta$ , pg/mL	31703.34 (13867.17-53132.42)	33150.24 (12413.97-61905.75)	30576.97 (14412.16-49095.40)	<b>0.344</b>
IFN- $\gamma$ , pg/mL	0.00 (0-0)	0.00 (0-0)	0.00 (0-0)	<b>0.114</b>
IL-10, pg/mL	3.19 (1.97-5.54)	3.79 (2.59-8.38)	3.19 (1.97-5.11)	<b>0.095</b>
IL-1b, pg/mL	0.00 (0-0)	0.00 (0-0)	0.00 (0-0)	<b>0.981</b>
IL-6, pg/mL	2.35 (0-5.76)	4.43 (1-11.97)	1.72 (0-4.66)	<b>0.011</b>
IL-8, pg/mL	17.52 (12.29-24.56)	21.11 (15.26-33.67)	16.37 (11.75-21.54)	<b>0.004</b>
MCP-1, pg/mL	542.55 (444.55-721.43)	572.21 (442.18-760.49)	517.26 (439.63-713.57)	<b>0.738</b>
TNF- $\alpha$ , pg/mL	22.89 (15.81-31.79)	23.62 (19.14-32.79)	22.72 (14.85-30.80)	<b>0.152</b>
IGF-1, pg/mL	52445.46 (34977.89-73689.37)	51331.06 (27193.02-72999.84)	53538.88 (37282.98-76725.14)	<b>0.285</b>

PCR: Proteína C reactiva. TGF-  $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta. IFN- $\gamma$ : Interferón gamma. IL-10: Interleucina-10. IL-1b: Interleucina-1 beta. IL-6: Interleucina-6. IL-8: Interleucina-8. MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos. TNF-  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa. IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina-1.

**Gráfico 2. Medición de proteína C reactiva y citocinas pro y anti-inflamatorias en los pacientes con injerto retenido y los pacientes en diálisis no trasplantados.**





Para el **objetivo secundario**, de forma concomitante a la realización del estudio principal, se fueron midiendo marcadores inflamatorios a pacientes que fueron diagnosticados con síndrome de intolerancia al injerto (n=11), pacientes post-embolización (n=7) y pacientes post-nefrectomía (n=13). Las características descriptivas de estos grupos se detallan en la tabla 7.

**Tabla 7. Características descriptivas de los pacientes con síndrome de intolerancia, post-embolización, post-nefrectomía.**

VARIABLE	SINDROME INTOLERANCIA n=11	POST-EMBOLIZACION n= 7	POST-NEFRECTOMIA n=13	<i>p</i>
Edad, años (DE )	31.12 $\pm$ 10.17	29.94 $\pm$ 8.04	29.49 $\pm$ 8.25	0.903
Masculino, n (%)	5 (45.5%)	4 (57.1%)	5 (38.5%)	0.726

<b>Etiología</b>					
	<b>Desconocida, n (%)</b>	5 (45.5%)	4 (57.1%)	10 (76.9%)	0.510
	<b>Lupus, n (%)</b>	4 (36.4%)	3 (42.9%)	3 (23.1%)	
	<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	1 (9.1%)	-	-	
	<b>GMN postinfecciosa, n(%)</b>	1 (9.1%)	-	-	
<b>Tiempo desde la embolización a la toma de la muestra post-embolización (días) (min-max)</b>		-	11 (2-548)	-	-
<b>Pacientes a los que no se realizo nefrectomía posterior a la embolización n (%).</b>		-	4 (57.1%)	-	-
<b>Tiempo desde nefrectomía a la toma de la muestra posnefrectomia (meses) (min-max)</b>		-	-	32.13 (0.16-175.87)	-

GMN: Glomerulonefritis. DE: Desviación estándar.

La vida promedio del trasplante en los pacientes que presentaron intolerancia al injerto fue de 4.28 años, 6.5 años en los pacientes que se embolización y 2.98 años en los pacientes a los que se les realizo nefrectomía. En la Tabla 8 se muestran las características del trasplante renal en estos grupos de estudio.

**Tabla 8. Historia del trasplante renal en los pacientes con síndrome de intolerancia,**

VARIABLE	SINDROME INTOLERANCIA n=11	POST-EMBOLIZACION n= 7	POST-NEFRECTOMIA n=13	P
<b>Modalidad de diálisis pre-trasplante renal, n (%)</b>				
<b>Ninguna (Trasplante anticipado)</b>	-	-	1 (7.7 %)	0.389
<b>Hemodiálisis</b>	6 (54.5 %)	5 (71.4 %)	4 (30.8 %)	
<b>Diálisis peritoneal</b>	5 (45.5 %)	2 (28.6 %)	8 (61.5 %)	
<b>Tiempo en diálisis pre-trasplante renal, meses (min-max)</b>	11.99 (1.64-107.99)	11.86 (2.14-35.35)	26.1 (2.14-146.79)	0.726
<b>Tipo de trasplante</b>				
<b>Donador cadavérico, n (%)</b>	2 (18.2%)	0 (0%)	6 (46.2%)	0.061
<b>Donador vivo, n (%)</b>	9 (81.8%)	7 (100%)	7 (53.8%)	0.723
<b>HLA 0, n (%)</b>	3 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	
<b>HLA 1, n (%)</b>	5 (55.6%)	4 (57.1%)	4 (57.1%)	
<b>HLA 2, n (%)</b>	1 (11.1%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	
<b>Inmunosupresión inicial</b>				

<b>Pdn-aza-ciclos, n (%)</b>	3 (27.3%)	3 (42.9%)	6 (46.2%)	0.650
<b>Pdn-mmf-tacro, n (%)</b>	2 (18.2%)	3 (42.9%)	3 (23.1%)	
<b>Pdn-mmf-ciclos, n (%)</b>	3 (27.3%)	0	2 (15.4%)	
<b>Pdn-aza-tacro, n (%)</b>	3 (27.3%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	-
<b>Rechazo humoral y/o celular, n (%)</b>	10 (90.9%)	7 (100%)	12 (92.3%)	0.725
<b>Tiempo de vida del trasplante renal, años (min-max)</b>	4.28 (0.33-20.78)	6.5 (0.88-13.0)	2.98 (0.33-15.0)	0.749

post-embolización, post-nefrectomía.

Se realizó consignaron datos clínicos y de laboratorio en los 3 grupos, de acuerdo al tiempo de la toma de la muestra. Los marcadores nutricionales como IMC, hemoglobina, albumina, colesterol, no mostraron diferencias significativas. (Tabla 9)

**Tabla 9. Características clínica y de laboratorio al tiempo de la toma de la muestra en los pacientes con injerto retenido, post-embolización y pos-nefrectomía.**

	SINDROME INTOLERANCIA n=11	POST-EMBOLIZACION n= 7	POST-NEFRECTOMIA n=13	P
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup>*</b>	24.56 ± 5.14	21.99 ± 2.29	23.26 ± 2.99	0.376
<b>TAM, mmHg *</b>	100.64 ± 17.47	88.61 ± 13.86	97.03 ± 13.24	0.266
<b>Hemoglobina gr/dL*</b>	8.61 ± 1.29	8.53 ± 1.88	9.79 ± 2.11	0.200
<b>BUN mg/dL Δ</b>	55.8 (19.4-103.8)	28.6 (28.1-67)	55 (23-101)	0.410
<b>Creatinin mg/dL Δ</b>	7.79 (6.2-14.06)	6.67 (3.38-13.20)	11.7 (6.4-22.9)	0.126
<b>Potasio mmol/L *</b>	4.46 ± 0.97	3.95 ± 0.64	5.12 ± 0.71	0.024
<b>Ca c mg/dL *</b>	8.17 ± 1.66	8.87 ± 0.74	9.10 ± 0.75	0.152
<b>Fosforo mg/dL Δ</b>	5.58 (4.08-7.80)	4.9 (3.96-9.18)	4.5 (2.06-7.40)	0.222
<b>PTH pg/mL Δ</b>	400 (122.7-1447)	326.2 (4.5-1116.7)	862.5 (50-2411)	0.486

Albumina gr/dL Δ	3.65 (2.3-4.4)	4.25 (3.6-4.9)	4.15 (3.2-5.6)	0.304
Ferritina ng/mL Δ	471.2 (9.6-1304)	239.3 (228.2-1742.0)	331.0 (37.3-1510)	0.933
Índ Sat (%) *	31.51 ± 16.02	50.10 ± 33.05	37.21 ± 18.36	0.375
Hierro mcg/dL *	61.69 ± 24.9	101.33 ± 53.0	67.14 ± 45.14	0.307
Col Total mg/dL Δ	116.5 (84-187)	150.5 (148-153)	167 (123-247)	0.112
C-HDL mg/dL Δ	35 (14-53)	60.5 (51-70)	37 (27-130)	0.222
C-LDL mg/dL Δ	49.2 (20-180)	66 (45-87)	105.5 (46-200)	0.250
Triglicéridos Δ	110.5 (53-328)	119.5 (76-163)	162 (79-300)	0.235
EPO UI/sem Δ	12000 (6000-20000)	4000 (4000-4000)	14000 (4000-24000)	0.102

IMC: Índice de masa corporal. TAM: Tensión arterial media. Hb: Hemoglobina BUN: Nitrogeno ureico. CO2: Dióxido de carbono. Ca c: Calcio corregido. PTH: parathormona. Ind Sat: Índice de Saturación. Col total: Colesterol Total. C-HDL: Colesterol de alta densidad. C-LDL: Colesterol de baja densidad. VUR: Volumen Urinario Residual. EPO: Eritropoyetina.

\* Media ± desviación estándar.

Δ Mediana (mínimo – máximo).

Al realizar la medición de marcadores inflamatorios se encontró una disminución significativa en los niveles de Proteína C reactiva y niveles de interleucina-6, así mismo se encontró disminución de Interleucina 10, TNF-alfa e Interleucina 10, aunque estas últimas no alcanzaron la significancia estadística. Tabla 10 y Grafico 3.

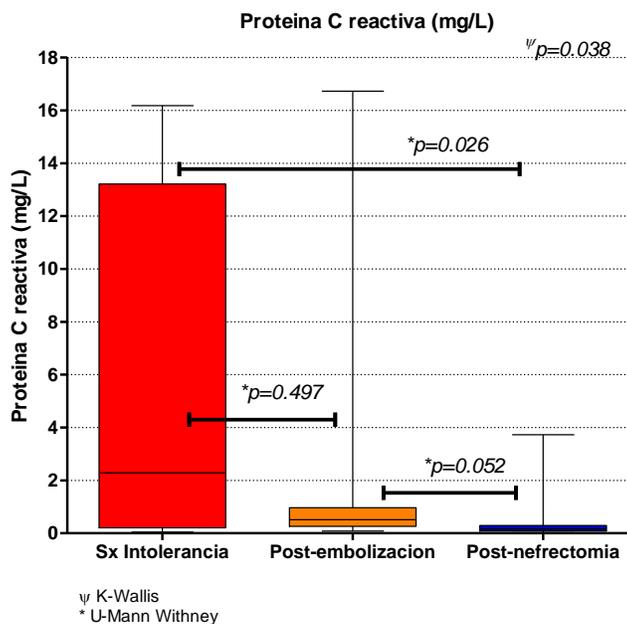
**Tabla 10. Medición de proteína C reactiva y citocinas pro y anti-inflamatorias en los pacientes con síndrome de intolerancia, post-embolización y post-nefrectomía.**

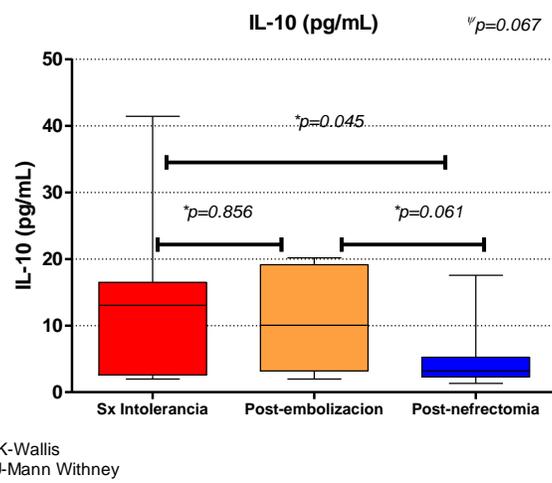
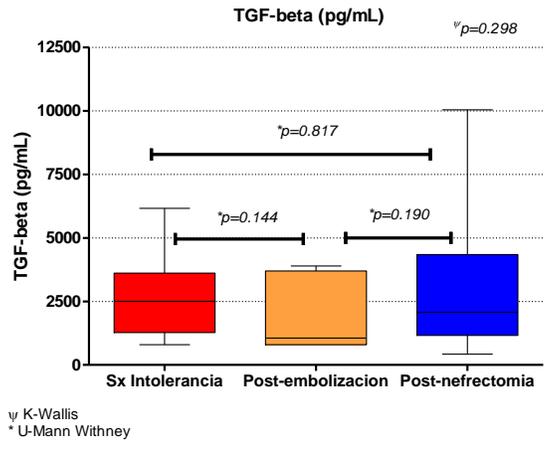
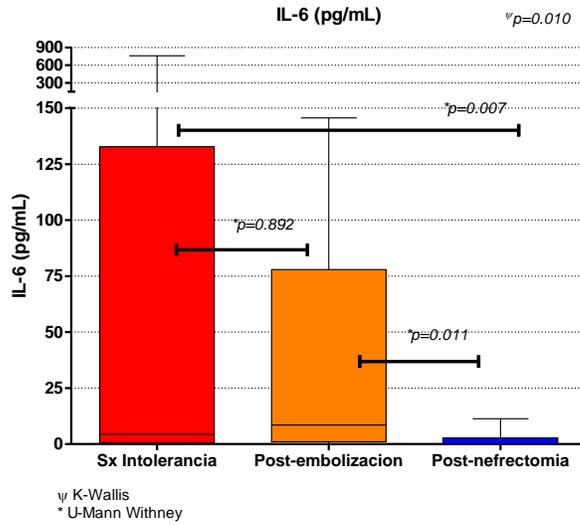
	SINDROME INTOLERANCIA n=11	POST-EMBOLIZACION n= 7	POST-NEFRECTOMIA n=13	P
Proteína C reactiva, mg/L	2.29 (0.04-16.18)	0.51 (0.08-16.73)	0.16 (0.02-3.73)	<b>0.038</b>
TGF beta, pg/mL	2502.48 (795.58-6163.9)	1056.93 (795.58-3898.13)	2072.01 (424.88-10047.15)	0.298
IFN gamma, pg/mL	0.00 (0-14.65)	0.00	0.00	0.403
IL-10, pg/mL	13.04 (1.97-41.40)	10.04 (1.97-20.18)	3.19 (1.34-17.56)	<b>0.067</b>
IL-1b, pg/mL	0.00 (0-937.63)	0.00 (0-2.23)	0.00	0.303
IL-6, pg/mL	4.43	8.52	0.00	<b>0.010</b>

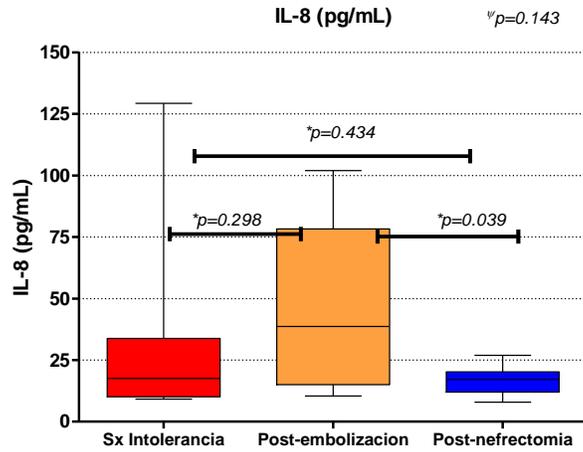
	(0-758.48)	(0-145.66)	(0-11.31)	
IL-8, pg/mL	17.52 (9.2-129.3)	38.68 (10.41-101.99)	17.14 (7.88-26.96)	0.143
MCP 1, pg/mL	473.93 (292.6-921.8)	381.04 (215.91-558.98)	471.92 (154.37-956.02)	0.217
TNF alfa, pg/mL	22.23 (10.78-83.36)	17.19 (2.39-27)	18.90 (5.91-36.37)	0.295
IGF 1, pg/mL	65651.06 (9794.02-81487.13)	73781.44 (20116.05- 112673.78)	56018.33 (17229.90- 133915.45)	0.514

PCR: Proteína C reactiva. TGF-  $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta. IFN- $\gamma$ : Interferón gamma. IL-10: Interleucina-10. IL-1b: Interleucina-1 beta. IL-6: Interleucina-6. IL-8: Interleucina-8. MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos. TNF-  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa. IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina-1.

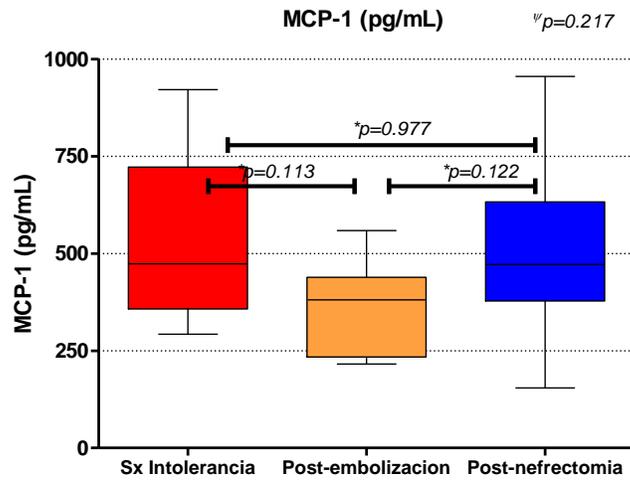
**Gráfico 3. Medición de proteína C reactiva y citocinas pro y anti-inflamatorias en los pacientes con síndrome de intolerancia, post-embolización y post-nefrectomía..**



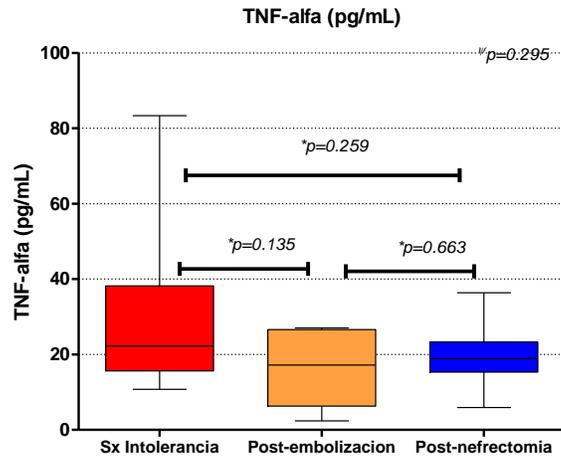




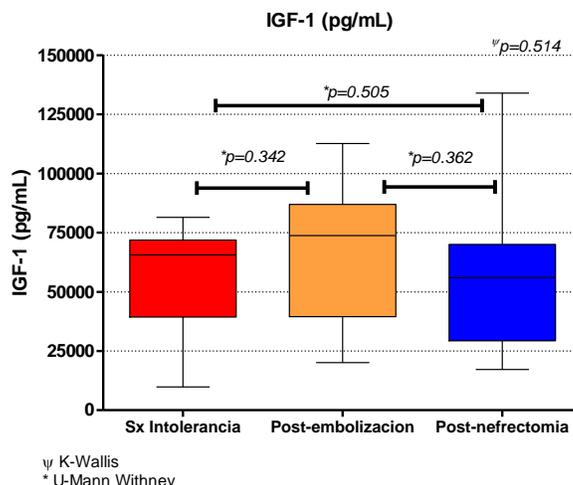
$\psi$  K-Wallis  
\* U-Mann Withney



$\psi$  K-Wallis  
\* U-Mann Withney



$\psi$  K-Wallis  
\* U-Mann Withney



PCR: Proteína C reactiva. TGF- β: Factor de crecimiento transformante beta. IFN-γ: Interferón gamma. IL-10: Interleucina-10. IL-6: Interleucina-6. IL-8: Interleucina-8. MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos. TNF- α: Factor de necrosis tumoral alfa. IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina-1.

Finalmente, de esta última población, se realizó un subanálisis de los pacientes que se encontraron con síndrome de intolerancia al injerto y a los que se sometió a alguna modalidad definitiva como embolización o nefrectomía, para eliminar el síndrome de intolerancia, encontramos nueve parejas con toma de muestra al momento de presentar intolerancia al injerto y posterior a la maniobra final de tratamiento que se realizó, en la tabla 11 se muestran la medición de las citocinas inflamatorias así como las características de las parejas.

**Tabla 11. Medición de proteína C reactiva y citocinas pro y anti-inflamatorias en los pacientes con síndrome de intolerancia, post-intervención final**

	SINDROME INTOLERANCIA n=9	POST-INTERVENCION FINAL n=9	p*
Tiempo desde la intervención final a la toma de muestra (meses) (min-max)		17.35 (0.16-37.19)	-
Proteína C reactiva, mg/L	10.81 (0.04-16.18)	0.28 (0.02-3.73)	<b>0.051</b>
TGF beta, pg/mL	1934.68 (795.58-6163.9)	2072.01 (424.88-10047.15)	0.953
IFN gamma, pg/mL	0.00 (0-14.65)	0.00	0.317
IL-10, pg/mL	13.30 (2.59-41.40)	3.49 (1.97-17.56)	<b>0.110</b>
IL-1b, pg/mL	0.00 (0-937.63)	0.00 (0-2.23)	0.180
IL-6, pg/mL	13.87 (0-758.48)	2.64 (0-11.31)	<b>0.050</b>
IL-8, pg/mL	20.93 (9.2-129.3)	15.02 (11.89-26.96)	0.260
MCP 1, pg/mL	400.95 (292.6-921.8)	438.9 (154.37-690.9)	0.594
TNF alfa, pg/mL	20.24 (10.78-83.36)	20.41 (6.32-36.37)	0.953
IGF 1, pg/mL	68924.75 (38287-81487.13)	71576.39 (20969.56-133915.45)	0.515

PCR: Proteína C reactiva. TGF- β: Factor de crecimiento transformante beta. IFN-γ: Interferón gamma. IL-10: Interleucina-10. IL-1b: Interleucina-1 beta. IL-6: Interleucina-6. IL-8: Interleucina-8. MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos. TNF- α: Factor de necrosis tumoral alfa. IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina-1.

\*Prueba Wilcoxon.

## **DISCUSIÓN**

La población que retorna a diálisis posterior a la pérdida de un riñón trasplantado se ha incrementado recientemente y se tiene proyectado un crecimiento exponencial en los próximos años. Preocupantemente los datos existentes muestran una mayor tasa de morbimortalidad en el grupo de pacientes que retornan a diálisis comparados con los pacientes incidentes en diálisis, siendo las causas principales de muerte: causas cardiovasculares, causas infecciosas y causas neoplásicas <sup>(18,19,28)</sup>.

Por otro lado, es bien conocido que los pacientes con enfermedad renal crónica presentan un estado prevalente de inflamación crónica, el cual se incrementa a medida que la enfermedad renal crónica progresa y se llega a alguna modalidad de terapia sustitutiva <sup>(37)</sup>. Se ha demostrado que la presencia de este estado de inflamación es un factor fundamental para el desarrollo de desnutrición y morbimortalidad en el paciente en diálisis. <sup>(9,38)</sup>.

Con base a lo anterior, muchos estudios postulan que los pacientes trasplantados que pierden la función del injerto y regresan a diálisis presentan un estado de inflamación crónica aún mayor que los pacientes incidentes en diálisis sin injerto retenido y esta podría ser la causa de la mayor morbimortalidad en este grupo de pacientes. Estos estudios han mostrado un peor estado nutricional <sup>(25,39,40)</sup>, mayores niveles de grelina, menor nivel de albúmina, mayores niveles de PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$  cuando se compara a este grupo con los pacientes incidentes en diálisis <sup>(39,40)</sup>.

Se sugiere que la causa de la inflamación crónica en los pacientes con injerto retenido radica en que el injerto es un nido de inmuno-reactividad que puede perpetuar la inflamación crónica. <sup>(25,32)</sup>.

En el presente estudio, se tomaron en cuenta un espectro de citocinas con actividad pro y antiinflamatoria para comprender mejor este proceso inflamatorio en este grupo de pacientes así como características clínicas y bioquímicas de los pacientes.

Nuestro objetivo principal se centró en los pacientes trasplantados que regresan a diálisis y persisten con el injerto retenido, permaneciendo de forma crónica en alguna modalidad de terapia sustitutiva.

Se propuso que debían permanecer al menos 6 meses en alguna modalidad de diálisis, este tiempo permite al paciente establecerse ya sea en hemodiálisis o diálisis peritoneal e ingresar a un programa de diálisis crónica. Como se puede apreciar en los resultados el tiempo promedio de nuestra población fue de al menos 3 años en diálisis, lo cual confirma que es una población en diálisis crónica. Otra condición importante fue la no existencia de algún proceso infeccioso o proceso quirúrgico reciente todo con el fin de que el estado inflamatorio no se vea agravado por otros motivos. Toda nuestra población de

pacientes que regresaron a diálisis al menos tuvieron el injerto funcional por lo menos 6 meses. Mismas condiciones fueron buscadas en la población utilizada como control.

La población de pacientes trasplantados que regresaron a diálisis estuvo conformada por pacientes jóvenes, que permanecieron con el injerto funcional durante 7 años en promedio y buscaban la valoración para un segundo trasplante.

Al valorar características nutricionales encontramos que los niveles de IMC y albúmina fueron menores en el grupo con injerto retenido en comparación con los pacientes nunca trasplantados; todo esto indicando una posible desnutrición; esto es concordante con lo reportado por varios autores <sup>(39,40)</sup>. También se encontró hipocolesterolemia en el grupo con injerto retenido aunque no se mostró significancia estadística. De igual forma, los pacientes con injerto retenido presentaron niveles menores de hemoglobina, niveles mayores en ferritina y mayor dosis de Eritropoyetina utilizada de forma semanal; reflejando un mayor estado inflamatorio en este grupo de pacientes.

Aunque el estado inflamatorio ocasiona una disminución de las proteínas séricas de fase aguda, por ejemplo albumina y lipoproteínas, la inflamación también incrementa el catabolismo proteico que esta presumiblemente relacionada a la elaboración de citocinas proinflamatorias catabólicas o antianabólicas <sup>(40)</sup>.

Se ha demostrado que un nivel elevado de Proteína C reactiva es un factor de mal pronóstico en pacientes en terapia sustitutiva <sup>(10,11)</sup>, factor independiente a la hipoalbuminemia <sup>(41)</sup>, en nuestro estudio si bien no encontramos una diferencia contundentemente significativa como en el resto de la literatura fue evidente un mayor nivel en el grupo con injerto retenido, probablemente relacionado a que nuestros pacientes se encontraban ya de forma estable por lo menos 6 meses en la modalidad de terapia sustitutiva, de aquí la importancia de analizar un mayor espectro de citocinas pro y antiinflamatorias.

En nuestro estudio analizamos las siguientes citocinas proinflamatorias: IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  y MCP-1. Se ha descrito que IL-6 es una citocina con acción predominantemente proinflamatoria. Se sabe que los pacientes con deterioro de la función renal muestran niveles mayores de IL-6 en parte por una disminución en su eliminación y en parte por incremento en su producción <sup>(42)</sup>. Es importante señalar que se ha demostrado que los niveles plasmáticos de IL-6 correlacionan con un incremento en la mortalidad y malos desenlaces en los pacientes en terapia sustitutiva <sup>(13,43)</sup>. IL-6 cuenta con propiedades proaterogénicas y propiedades que generan sarcopenia, asociado a esto, causa desnutrición por un incremento en el catabolismo proteico y por generar anorexia. <sup>(7)</sup>. En nuestro estudio es contundente la presencia de un mayor nivel de IL-6 en el grupo de pacientes con injerto retenido que explicaría la presencia de proceso inflamatorio crónico. Todo esto este escenario inflamatorio esta corroborado por IL-8, que también mostró un nivel significativamente mayor en el grupo de pacientes con injerto retenido.

TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria, el deterioro de la función renal es uno de los principales factores asociados con un incremento significativo de su actividad. Si bien no se ha hecho evidente su asociación con mortalidad en los pacientes en terapia sustitutiva, existe evidencia de su asociación con la presencia de placas ateromatosas en pacientes en terapia sustitutiva.<sup>(9,42)</sup> MCP-1 también es una citocina incriminada en la patogénesis de la aterosclerosis y en otras patologías cardiovasculares<sup>(44)</sup>, así mismo tiene un importante rol en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias y fibroticas incluyendo nefropatía diabética, fibrosis renal, fibrosis cardiaca y transición epitelio mesenquimatosa de la membrana peritoneal en diálisis peritoneal<sup>(45)</sup>. Nosotros no encontramos diferencias en estas citocinas, hallazgos no esperados por el grupo de investigación, probablemente la edad del grupo estudiado está influyendo en estos resultados, la menor frecuencia de aterosclerosis en este grupo. Esto demostrado por la baja frecuencia de eventos isquémicos.

Por contraparte, IL-10 es una citocina inmunomoduladora con una amplia actividad anti-inflamatoria (inhibición del rango entero de citocinas proinflamatorias) y propiedades anti-ateroscleróticas. Se ha demostrado que los niveles de IL-10 aumentan junto la reducción de la función renal en paralelo a otros marcadores inflamatorios, considerándose como con una respuesta compensadora ante un mayor estado proinflamatorio del paciente<sup>(46)</sup>. De forma concordante nosotros encontramos niveles mayores de IL-10 en los pacientes con injerto retenido aunque sin alcanzar la significancia estadística.

IGF-1 tiene acción anti-inflamatoria, es inhibida por citocinas como IL-1 $\alpha$ , TNF $\alpha$ , IL-6. Se ha demostrado la existencia de una correlación negativa de IGF-1 con IL-6 y PCR<sup>(47)</sup>, tendencia que es evidente en nuestros resultados. TGF- $\beta$  al igual que MCP-1 por su característica profibrótica no mostraron ser concluyente. IFN- $\gamma$  e IL-1b no mostraron diferencias entre ambos grupos.

En conclusión nos encontramos ante un escenario proinflamatorio demostrado por los niveles de IMC, anemia, hipoalbuminemia, IL-6 e IL-8, si bien PCR no fue contundentemente significativa la tendencia estuvo presente.

Para realizar nuestro objetivo secundario, se busco a pacientes que cursaran con síndrome de intolerancia al injerto evidente y a pacientes que fueron sometidos a alguna modalidad de ablación renal como ser embolización y nefrectomía y permanecían en diálisis de forma crónica. Teóricamente los pacientes con síndrome de intolerancia presentarían un estado inflamatorio marcadamente superior a los pacientes a los que se practica alguna maniobra de ablación renal<sup>(25, 30, 35)</sup>.

Nuestros resultados fueron contundentes, aun con la cantidad de pacientes ingresados. Se encontró una clara diferencia en niveles de PCR, IL-6 y una tendencia en IL-10, entre los pacientes con síndrome de intolerancia, y post nefrectomía. Es de resaltar que clínicamente no existen cambios en niveles de albumina, IMC, colesterol u otros marcadores nutricionales, esto se puede explicar por que generalmente los pacientes que

desarrollan síndrome de intolerancia al injerto lo hacen en un tiempo muy cercano a la pérdida de la función renal, lo cual no da el tiempo suficiente para que el estado inflamatorio genere un estado de desnutrición marcado.

## **CONCLUSIONES**

Nosotros estudiamos a un grupo de pacientes con injerto renal no funcional estables en terapia sustitutiva, que, al compararlos con un grupo similar de pacientes incidentes en diálisis no trasplantados presentaron un espectro de inflamación crónica, principalmente reflejado en IL-6 e IL8. Si bien las otras citocinas inflamatorias no mostraron significación estadística, todas mostraron tendencia hacia estado inflamatorio crónico.

Es claro remarcar que el grupo que retorna a diálisis presentó un mayor porcentaje de desnutrición, bajo índice de masa corporal, hipoalbuminemia, mayor dosis de eritropoyetina y anemia; datos que fueron contundentemente significativos, y denotan un mayor estado inflamatorio en esta población.

Los pacientes con injerto retenido que regresan a alguna modalidad de diálisis deben tener un umbral bajo para decidir la necesidad de realizar nefrectomía y puesto que las consecuencias clínicas del proceso inflamatorio crónico ensombrecen el futuro del paciente.

Por otro lado, con el estudio se confirma que ante un estado de síndrome de intolerancia al injerto se debe de realizar ablación renal, para disminuir el estado inflamatorio, preferentemente con una nefrectomía. La sola embolización del injerto como método para la ablación renal requiere de mayor estudio.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. U.S. Renal Data System, **USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States**, National

Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010; 2011

2. Cecka JM. **The OPTN/UNOS renal transplant registry.** *Clinical Transplants: UCLA tissue typing laboratory*; 2005.
3. Marcén R, Teruel JL. **Patient outcomes after kidney allograft loss.** *Transplantation Reviews* 22: 62-72, 2008.
4. Gill J. **Managing patients with a failed kidney transplant: how can we do better?** *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20: 616-621, 2011.
5. Johnston O, Zalunardo N, Rose C, Gill JS. **Prevention of sepsis during the transition to dialysis may improve the survival of transplant failure patients.** *J Am Soc Nephrol* 18: 1331-1337, 2007.
6. Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L **Inflammation and nutrition in renal insufficiency.** *Adv Ren Replace Ther* 10:155-169, 2003.
7. Kalantar-Zadeh K, Block G **Appetite and inflammation, nutrition, anemia and clinical outcome in hemodialysis patients.** *Am J Clin Nutr* 80;299-307, 2004
8. Carrero JJ, Stenvinkel P. **Inflammation in End-Stage Renal Disease- What have we learned in 10 years?** *Semin Dial* 23:498-509,2010
9. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, et al. **Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure.** *Kidney Int* 55:1899-1911,1999
10. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, et al. **Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients.** *Kidney Int* 55:648-658,1999
11. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. **Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients.** *Nephrol Dial Transplant* 14:1956-1960,1999
12. Noh H, Woo Lee S, Wook Kang S, Kyun Shin S, et al. **Serum C-reactive protein: A predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.** *Perit Dial Int* 18:387-394, 1998.
13. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, et al. **Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients.** *Am J Kidney Dis* 32:107-114,1998

14. Van Tellingen A, Grooteman M, Schoorl M, Bartels P. **Intercurrent clinical events are predictive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients.** *Kidney Int* 62:632-638,2002
15. U.S. Renal Data System, **USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States**, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013.
16. Perez-Flores I, Sanchez-Fructuoso A, Marcen R, Fernandez A, Fernandez-Lucas M, Teruel JL. **Manejo del injerto renal fallido. Nefrectomia versus embolización.** *Nefrologia* 29: Sup 1: 54-61,2009
17. Molnar MZ, Ojo AO, Bunnapradist S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. **Timing of dialysis initiation in transplant-naïve and failed transplant patients.** *Nat Rev Nephrol* 8:284-292,2012.
18. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJG. **Mortality after kidney transplant failure: The impact of non-immunologic factors.** *Kidney Int* 62:1875-1883,2002
19. Kaplan B, Meier-Kriesche H. **Death after graft loss: An important Late Study endpoint in kidney transplantation.** *Am J Transplantation* 2:970-974,2002
20. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, et al. **Survival on dialysis post-kidney transplant recipients.** *Am J Kidney Dis* 49:294-300,2007
21. Phuong-Thu Pham, Phuong-Chi Pham. **Immunosuppressive management of dialysis patients with recently failed transplants.** *Sem Dialysis* 2011; 24(3): 307-313
22. Madore F, Hebert MJ, Leblanc M, et al. **Determinants of late allograft nephrectomy.** *Clin Nephrol* 44:284-289, 1995.
23. Vanrenterghem Y, Khamis S. **The management of the failed renal allograft.** *Nephrol Dial Trnsplant* 11:955-7, 1996.
24. Secin FP, Rovegno AR, Brunet MR, Marrugat REJ, Michel MD, Fernandez H. **Cumulative incidence, indications, morbidity and mortality of transplant nephrectomy and the most appropriate time for graft removal: only nonfunctioning transplants that cause intractable complications should be excised.** *J Urol* 168:1242-1246, 2003.

25. Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, et al. **Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance.** *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2494-2501.
  
26. Lorenzo V, Diaz F, Perez L, et al. **Ablation of irreversibly rejected renal allograft by embolization with absolute ethanol: a new clinical application.** *Am J Kidney Dis* 22: 592-595,1993.
  
27. Perez J, Gallego E, Julia E. **Embolización del injerto renal no funcionante eficacia y control del estado inflamatorio crónico.** *Nefrología* 2005;4;422-427.
  
28. Johnston O, Rose C, Landsberg D, et al. **Nephrectomy after transplant failure: prevention of sepsis during the current practice and outcomes.** *Am J Transplant* 2007; 7: 1961-1967.
  
29. Schleicher C, Wolters H. **Impact of failed allograft nephrectomy on initial function and graft survival after kidney retransplantation.** *Transp Int* 2011;24: 284-291.
  
30. Perez J, Gallego E, Julia E. **Embolización del injerto renal no funcionante: eficacia y control del estado inflamatorio crónico.** *Nefrología* 2005;4;422-427.
  
31. Langone AJ, Chuang P. **The management of the failed renal allograft: a enigma with potential consequences.** *Sem Dial.* 2005; 18; 185-187.
  
32. Ayus JC, Achinger SG, Lee S, Sayegh MH, Go AS. **Transplant nephrectomy improves survival following a failed renal allograft.** *JASN* 2010; 21; 374-380.
  
33. Langone A, Karipidis M, Shaffer D, Nylander W, Kizilisik T, Helderma JH. **The preceding symptomatology, histology and prevalence rate of renal transplant nephrectomies.** *J Am Soc Nephrol* 14: 188A, 2003
34. Schaefer H, Helderma H. **Allograft nephrectomy after transplant failure: Should it be performed in all patients returning to dialysis?** *J Am Soc Nephrol* 21:207-208, 2010

35. Yasar C, Berna Y, Numan G, Abdullah O. **Comparison of Markers of Appetite and Inflammation Between hemodialysis patients with and without failed renal transplants.** *J Ren Nut* 2012;22; 258-267.
36. Knoll G, Muirhead N, Trpeski L, et al. **Patient survival following renal transplant failure in Canada.** *Am J Transplantation* 5:1719-1724,2005
37. Tbahriti HF, Meknassi D, Moussaoui R, et al. **Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines.** *World J Nephrol* 2:31-37, 2013
38. Stenvinkel P, Barany P, Chung SH et al. **A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients.** *Nephrol Dial Transplant* 17:1266-1274, 2002
39. Yelken B, Gorgulu N, Caliskan Y, et al. **Comparison of nutritional status in hemodialysis patients with and without failed renal allografts.** *Clin Transplant* 24:481-487,2010
40. Caliskan Y, Yelken B, Gorgulu N, et al. **Comparison of markers of appetite and inflammation between hemodialysis patients with and without failed renal transplants.** *Journal of Renal Nutrition* 22:258-267,2012
41. Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. **Comparison of serum albumin, C-reactive protein and carotid atherosclerosis as predictors of 10-year mortality in hemodialysis patients.** *Hemodialysis Int* 14:226-232, 2010
42. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson R, et al. **IL-10, IL-6 and TNF— $\alpha$ : Central factors in the altered cytokine network of uremia- The good, the bad, and the ugly.** *Kidney Int* 67: 1216-1233, 2005
43. Pecoits-Filho R, Barany B, Lindholm B, et al. **Interleukin-6 and its receptor is an independent predictor of mortality in patients startin dialysis treatment.** *Nephrol Dial Transplant* 17: 1684-1688, 2002
44. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, et al. **Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): An overview.** *J Interferon Cytokine Res* 29:313-326, 2009

45. Lee SH, Kang HY, Kim KS, et al. **The monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2)/CCR2 system is involved in peritoneal dialysis-related epithelial-mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells.** *Lab Invest* 12:1698-1711, 2012
  
46. Yilmaz MI, Solak Y, Saglam M, et al. **The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD.** *Clin J Am Soc Nephrol* 9:1-10, 2014
  
47. Lee MJ, Shin DH, Ko KL, et al. **Association between the ratio of insulin-like growth factor-I to insulin-like growth factor binding protein-3 and inflammation in incident automated peritoneal dialysis patients.** *Growth Hormone & IGF Reserch* 23: 170-174, 2013

## **ANEXOS.**

- a. Aprobación por el comite de ética.
- b. Carta de Consentimiento informado.
- c. Hoja de información al paciente

ANEXO A.

MÉXICO, D.F., A 01 DE MARZO DE 2013.

**DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**  
**DEPTO. NEFROLOGÍA Y METABOLISMO**  
**PRESENTE**

Por este medio, me permito informarle que el Comité de Ética en Investigación, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, **ha revisado y aprobado** el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

**“Comparación Del Estado Inflamatorio Entre Pacientes Receptores De Trasplante Renal Con Injerto Renal No Funcional y Pacientes En Diálisis No Trasplantados”**

**REF. 697**

**La vigencia de la aprobación termina el día 01 de marzo de 2014.** Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Sin más por el momento quedo de usted.

ATENTAMENTE,



**DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS**  
**PRESIDENTE**  
**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



Investigación

Servicio

c.c. ~~Dorencia~~ *Dorencia Lisker Y., Director de Investigación.*  
*C.P. Martha Arredondo Urzúa, Jefe del Depto. C.F.E.I.*

- Vasco de Quiroga 15,
- Delegación Tlalpan
- C. P. 14000 México, D. F.
- Tel. 54-87-09-00

ANEXO B

## HOJA DE INFORME AL PACIENTE

NMM 697-12/13-1

---

Usted presenta una de las siguientes condiciones:

- El antecedente de trasplante renal, el cual, en este momento ya no es funcional y se encuentra nuevamente en alguna modalidad de terapia sustitutiva; ó,
- El antecedente de enfermedad renal crónica terminal en alguna modalidad de terapia sustitutiva y no ha sido trasplantado.

Por este motivo le invitamos a participar en el estudio:

### **COMPARACIÓN DEL ESTADO INFLAMATORIO ENTRE PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON INJERTO RENAL NO FUNCIONAL Y PACIENTES EN DIÁLISIS NO TRASPLANTADOS (VERSIÓN DEL PROTOCOLO FEBRERO 2013)**

Es claro el beneficio del trasplante renal en el paciente con insuficiencia renal crónica terminal. Así mismo, actualmente cada día más pacientes trasplantados pierden la función del injerto renal y regresan a alguna modalidad de terapia sustitutiva.

En esta población, estudios recientes vienen mostrando que tienen mayores probabilidades de presentar complicaciones en el manejo y también una mayor morbi- mortalidad que la población que solo permanece en terapia sustitutiva y nunca fue trasplantada.

Nuestro objetivo es determinar si la presencia del injerto renal no funcional proporciona un mayor estado inflamatorio en el paciente que retorna a diálisis comparado con pacientes en diálisis no trasplantados.

Por esto seleccionaremos a un grupo de pacientes trasplantados con injerto renal no funcional en diálisis y otro grupo de pacientes no trasplantados en diálisis para comparar su estado inflamatorio. Esto se realizará mediante una única toma de muestra de sangre, una evaluación clínica y revisión del expediente clínico.

Con este estudio buscamos demostrar que los pacientes con injerto renal no funcional presentan un mayor nivel inflamatorio que los pacientes en terapia sustitutiva, de esta forma intentar aplicar otras estrategias de tratamiento y seguimiento para optimizar su manejo a largo plazo.

Nuestra responsabilidad es garantizar la absoluta confidencialidad de la investigación así como la garantía de aclarar cualquier pregunta acerca del estudio.

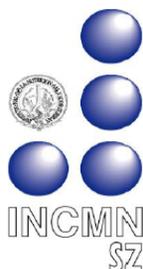
No existen compensaciones por la participación como sujeto de investigación producidas por su participación en el estudio y en caso de presentarse algún efecto adverso. Por otro lado el paciente no pagará estudios extras a los necesarios para su atención médica habitual.

Investigadores a cargo (encargada de responder cualquier dudas):

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro (Investigador Principal)  
Médico Adscrito del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral  
54870900 ext: 3054

Dra. Roxana Villca Gonzales  
54870900 ext 3054 Cel: 5534414418

ANEXO C



## INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO: NMM 697-12/13-1

### COMPARACIÓN DEL ESTADO INFLAMATORIO ENTRE PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON INJERTO RENAL NO FUNCIONAL Y PACIENTES EN DIÁLISIS NO TRASPLANTADOS (VERSIÓN DEL PROTOCOLO FEBRERO 2013)

Investigador principal: **DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO**  
Dirección del investigador: **Vasco de Quiroga N 15. Colonia Sección XVI. Tlalpan. DF. CP 14000**  
Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): **54870900 ext 3054 (emergencia: 5534414418)**  
Investigadores participantes: **Dra. Roxana Villca Gonzales**  
Nombre del patrocinador del estudio: **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**  
Dirección del patrocinador: **Vasco de Quiroga N 15. Colonia Sección XVI. Tlalpan. DF. CP 14000**  
Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: **Versión Final. Febrero 2013**

#### INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

#### INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr.(a) \_\_\_\_\_

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: **Comparar el nivel de marcadores inflamatorios entre pacientes receptores de trasplante renal con injerto renal no funcional y pacientes en diálisis no trasplantados.**

La duración del estudio es: **1 año 6 meses.**

El número aproximado de participantes será: **60 pacientes.**

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

**Paciente trasplantado con injerto renal no funcional**

**ó**

**Paciente en terapia sustitutiva no trasplantado.**

#### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

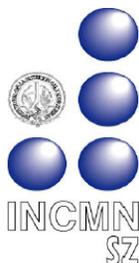
El tratamiento que será evaluado es: **Medición de marcadores inflamatorios, revisión de expedientes y evaluación clínica de pacientes trasplantados con injerto renal no funcional en terapia sustitutiva.**

Será comparado contra: **Medición de marcadores inflamatorios, revisión de expedientes y evaluación clínica de pacientes no trasplantados en diálisis.**

Su probabilidad para ser asignado a uno de los grupos antes mencionado es: De acuerdo a su condición clínica (trasplantado con injerto no funcional Vs no trasplantado en diálisis).

Su participación en el estudio consiste en: Acudir a una visita única donde se realizara una entrevista, examen físico y toma de muestra correspondiente. A esta deberá presentarse en ayuno, en horario acordado con el equipo de investigadores (de preferencia por la mañana), la entrevista tendrá una duración máxima de 1 hora, debe tomar todos sus medicamentos de

Vasco de Quiroga No. 15  
Tlalpan 14000, D.F. México



## INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"

---

forma normal, sin realizar modificaciones a su actividad física o modificaciones alimentarias. Posteriormente y una vez considerado como candidato a ser partícipe del estudio se realizara una revisión del expediente clínico del participante.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: Examen físico, toma única de muestra de sangre (10 ml), esta muestra se procederá a congelar a -40 grados centígrados. Finalmente revisión del expediente clínico.

No se realizara intervenciones experimentales.

No se realizara intervenciones al esquema de tratamiento.

Las responsabilidades de los participantes incluyen: Solo acudir a la entrevista y realizarse la toma de muestra de sangre correspondiente. Así mismo reportar cambios en el estado de salud posteriores a la entrevista.

### **RIESGOS E INCONVENIENTES**

El reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

### **BENEFICIOS POTENCIALES**

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo, la evaluación del estado inflamatorio del paciente trasplantado con injerto renal no funcional podría permitir desarrollar mejores estándares de tratamiento para una mejor atención de este grupo de pacientes.

### **CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

### **COMPENSACION**

Si sufre lesiones como resultado de su participación en este estudio, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

### **ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:**

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio.

### **POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:**

Los materiales serán propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero.

### **ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:**

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al: Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro (54870900 ext 3054) o Dra Roxana Villca Gonzales (54870900 ext 3054/ cel 5534414418) del INCMNSZ. La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

### **PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:**

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán

---

Vasco de Quiroga No. 15  
Tlalpan 14000, D.F. México



## INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

(INCMNSZ). Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador o el patrocinador del estudio puede excluirlo del estudio si cumple algún criterio de eliminación.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si se reúne la muestra suficiente rápidamente. Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son la comunicación directa de la decisión.

### **CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN**

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 2 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

-Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o

-Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con la Comisión de ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

### **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:**

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro (54870900 ext 3054) o Dra Roxana Villca Gonzales (54870900 ext 3054/ cel 5534414418) del INCMNSZ.

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro (54870900 ext 3054) o Dra Roxana Villca Gonzales (54870900 ext 3054/ cel 5534414418) del INCMNSZ.

Si usted tiene preguntas a cerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Carlos A. Aguilar Salinas. Teléfono: 54870900 ext. 6101).

### **DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (sangre-orina) para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información



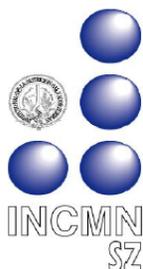
## INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

adicional o si encuentran información relevante para mi salud.  
Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.  
Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a los investigadores, sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Declaración del paciente:** Yo, \_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro (54870900 ext 3054) o Dra Roxana Villca Gonzales (54870900 ext 3054/ cel 5534414418) del INCMNSZ. Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr.

Vasco de Quiroga No. 15  
Tlalpan 14000, D.F. México



## INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

---

Carlos A. Aguilar Salinas. Teléfono: 54870900 ext. 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante                      Firma del Participante                      Fecha

\_\_\_\_\_  
Coloque su huella digital si no sabe escribir

\_\_\_\_\_  
Nombre del representante legal                      Firma del representante legal                      Fecha  
(si aplica)

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador                      Firma del Investigador                      Fecha  
que explicó el documento

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 1                      Firma del Testigo 1                      Fecha  
Relación con el participante: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 2                      Firma del Testigo 2                      Fecha

Dirección: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Relación que guarda con el participante: \_\_\_\_\_

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

**(El presente documento es original y consta de 5 páginas)**