



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 1
DR CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO**

**EVALUACIÓN DEL GRADO DE PROTEINURIA Y SU
RELACIÓN CON EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN
DEL INJERTO RENAL DURANTE EL PRIMER AÑO
POSTRASPLANTE EN EL HGR1.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. MARCO AURELIO NEPOMUCENO DE FLORENCIO

ASESORES:

**DRA. ANGÉLICA BERTHA CRUZ BALTAZAR
DR. EN C. DAVID SANTIAGO GERMÁN**

CIUDAD DE MÉXICO; AGOSTO 2017



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.

DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No 1, "DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"
DIRECCIÓN COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título:

**EVALUACIÓN DEL GRADO DE PROTEINURIA Y SU RELACIÓN CON EL DETERIORO DE LA FUNCION
DEL INJERTO RENAL DURANTE EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE EN EL HGR1.**

Propuesta de anteproyecto que con motivo de tesis para obtener la especialidad en
Nefrología

PRESENTA:

Marco Aurelio Nepomuceno De Florencio

Médico Residente de 3er año de la especialidad de Nefrología

Matrícula: 98366231

Lugar de trabajo: Servicio de Nefrología

Adscripción: Hospital General Regional No1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Tel: (55) 1937 5174 **Fax:** sin fax

E-mail: aurelio265@hotmail.com

ASESORES:

Dra. Angélica Bertha Cruz Baltazar

Médico Especialista en Nefrología

Matrícula: 99363792

Lugar de trabajo: Servicio de Nefrología

Adscripción: Hospital General Regional No 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Tel: 55 3433 7346 **Fax:** sin fax

E-mail: sin e-mail

Dr. en C. David Santiago Germán

Médico Especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas

Matrícula: 99374796

Lugar de trabajo: Servicio de Urgencias

Adscripción: Hospital General Regional No1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Tel: 56395822 **Fax:** sin fax

E-mail: trplhelix@gmail.com

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1.
“DR CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO
DIRECTOR GENERAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1
“DR CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

DR. FELIPE ORTIZ CONTRERAS
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. GERARDO GUILLERMO CORPUS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1

DRA JACQUELINE RAMIREZ RAMOS
PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1.
“DR CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. EN C. DAVID SANTIAGO GERMÁN
DIRECTOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1
“DR CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

DRA. ANGÉLICA BERTHA CRUZ BALTAZAR
DIRECTOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1
“DR CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

ÍNDICE GENERAL

TÍTULO	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
1. MARCO TEÓRICO	4
1.1 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	4
1.2 EL TRASPLANTE RENAL EN MÉXICO	4
1.3 PROTEINURIA DESPUES DEL TRASPLANTE RENAL	6
1.4 RELACIÓN ENTRE LA PROTEINURIA Y SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL	8
1.5 DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO RENAL	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
4. JUSTIFICACIÓN	11
5. OBJETIVOS	12
5.1 OBJETIVO GENERAL	12
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
6. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	12
7. MATERIAL Y MÉTODOS.	12
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	12
7.2 UBICACIÓN	12
7.3 UNIVERSO DE TRABAJO.	12
7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN	13
7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
7.5 CÁLCULO DE LA MUESTRA	13
7.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	14
7.7 ESTRATEGIA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.	15
7.8 INSTRUMENTOS	15
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
9. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS	16
10. RESULTADOS	17
11. DISCUSIÓN	23
12. CONCLUSIONES	27
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	28
14. ANEXOS	31
14.1 ANEXO I. FORMATO DE CONSETIMIENTO INFORMADO	31
14.2 ANEXO II. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	32
14.3 ANEXO III CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Título	Página
Tabla 1.	Características clínicas y demográficas de 108 pacientes receptores de trasplante renal.	18
Tabla 2.	Progresión de la excreción urinaria de proteínas en 108 pacientes trasplantados; a los 3, 6 y 12 meses posteriores al trasplante renal.	20
Figura 1.	Selección de pacientes trasplantados en el HGR1 en el periodo comprendido entre enero 2005 y abril 2016.	17
Figura 2.	Funcionalidad del injerto renal por creatinina y TFG calculada en 108 pacientes, a los 3, 6 y 12 meses posteriores al trasplante renal.	21

**EVALUACIÓN DEL GRADO DE PROTEINURIA Y SU RELACIÓN CON EL
DETERIORO DE LA FUNCION DEL INJERTO RENAL DURANTE EL PRIMER AÑO
POSTRASPLANTE EN EL HGR1.**

RESUMEN

EVALUACIÓN DEL GRADO DE PROTEINURIA Y SU RELACIÓN CON EL DETERIORO DE LA FUNCION DEL INJERTO RENAL DURANTE EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE EN EL HGR1.

¹Nepomuceno De Florencio MA, ¹Cruz-Baltazar AB, ²Santiago-Germán D.

¹Servicio de Nefrología, HGR No.1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, México, Ciudad de México.

²Servicio de Urgencias, HGR No.1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, México, Ciudad de México.

Introducción: El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica. La proteinuria de cualquier grado es un marcador biológico que identifica injertos y pacientes con mal pronóstico. La prevalencia de proteinuria varía entre el 15 y el 45% en distintos estudios. Su detección oportuna puede ayudar a determinar la causa e iniciar tratamiento oportuno, y así lograr la sobrevida del injerto renal. El objetivo del presente estudio es identificar la prevalencia de proteinuria, su severidad, y su relación con el grado de deterioro de la función del injerto renal, a los 3, 6, y 12 meses pos-trasplante renal en el HGR No.1

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, retrolectivo, analítico. En pacientes receptores de trasplante renal de donador vivo de la Unidad de Trasplante Renal del HGR No. 1 del IMSS, México, Ciudad de México, de enero del 2005 a abril del 2016. Se calculó la TFG, así como las proteínas en orina a los 3, 6 y 12 meses posteriores al trasplante renal, para calcular la frecuencia de proteinuria, estratificada por severidad en nefrótica y no nefrótica, y posteriormente se realizó un análisis multivariado de regresión lineal considerando a la TFG calculada como variable dependiente, y como variables independientes a la proteinuria a los 3, 6, y 12 meses pos-trasplante, diabetes mellitus tipo 2, el antecedente de rechazo agudo de injerto renal, y el uso de m-TOR.

Resultados: Se evaluaron 108 pacientes postrasplantados; la edad promedio fue de 31.9 años, predominó el género masculino 65% y los donadores vivos relacionados 92%. La prevalencia de proteinuria postrasplante renal a los 3, 6 y 12 meses fue de 25, 23 y 30% respectivamente, solo se documentó proteinuria en rango no nefrótico. Se observó un incremento progresivo de la creatinina sérica; 1.3, 1.5 y 1.6 mg/dL, a los 3, 6 y 12 meses postrasplante respectivamente. La funcionalidad del injerto medida por TFG fue de 72, 70 y 66 mL/min a los 3, 6 y 12 meses postrasplante.

Conclusiones: La prevalencia de proteinuria en rango no nefrótico varía del 23 al 30% durante el primer año postrasplante. La proteinuria se asocia a un incremento progresivo de la creatinina y consecuentemente con una disminución de la función del injerto renal medida por tasa de filtrado glomerular calculada.

Palabras clave: Pos-trasplante renal, proteinuria, injerto renal.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE DEGREE OF PROTEINURIA AND ITS RELATIONSHIP TO THE IMPAIRMENT OF THE FUNCTION OF THE ALLOGRAFT DURING THE FIRST YEAR POSTPLASPLANT IN THE HGR1.

¹Nepomuceno De Florencio MA, ¹Cruz-Baltazar AB, ²Santiago-Germán D.

¹ Nephrology Department, HGR No.1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro ", México, México

² Emergency Department, HGR No.1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro ", México, México City.

Introduction: Kidney transplantation is considered the treatment of choice in patients with chronic renal failure. Proteinuria of any grade is a biological marker that identifies allografts and patients with poor prognosis. The prevalence of proteinuria varies between 15 and 45% in different studies. Its timely detection can help to determine the cause and initiate timely treatment, thus achieving renal graft survival. The objective of the present study is to identify the prevalence of proteinuria, its severity, and its relationship with the degree of impairment of allograft function, at 3, 6, and 12 months after kidney transplantation in HGR No.1.

Material and methods: Observational, longitudinal, retrolective, analytical study. In patients receiving kidney transplant live donor in Kidney Transplant Unit of HGR No. 1 IMSS, México, México City, from January 2005 to April 2016. The GFR and proteins in urine was calculated, as well as 3, 6 and 12 months after kidney transplantation, to calculate the frequency of proteinuria, stratified by nephrotic and non-nephrotic severity, and then a multivariate linear regression analysis was performed considering the GFR calculated as the dependent variable, and as variables Independent of proteinuria at 3, 6, and 12 months post-transplantation, diabetes mellitus, the history of acute renal graft rejection, and the use of m-TOR.

Results: 108 post-transplant patients were evaluated; the mean age was 31.9 years, male gender predominated 65% and related live donors 92%. The prevalence of after transplant proteinuria at 3, 6 and 12 months was 25, 23 and 30% respectively, only proteinuria was documented in the non-nephrotic range. A progressive increase in serum creatinine was observed; 1.3, 1.5 and 1.6 mg/dL at 3, 6 and 12 months posttransplant respectively. The functionality of the graft measured by eGFR was 72, 70 and 66 mL/min at 3, 6 and 12 months after transplantation.

Conclusions: The prevalence of proteinuria in the non-nephrotic range varies from 23 to 30% during the first year after transplantation. Proteinuria is associated with a progressive increase in creatinine and consequently with a decrease in renal graft function measured by calculated glomerular filtration rate.

Key words: proteinuria after kidney transplantation, allograft.

1. MARCO TEÓRICO.

1.1 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtración glomerular (TGF) $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ o como la presencia de daño renal (ya sea por alteraciones histológicas, albuminuria-proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o alteraciones en prueba de imagen) de forma persistente durante al menos 3 meses [1]. En nuestro país la etiología más frecuente es la diabetes mellitus, siendo responsable del 50% de los casos de enfermedad renal, seguida en frecuencia por la hipertensión arterial y las glomerulonefritis [2]. El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal debido a su clara ventaja con otras formas de terapia sustitutiva, tanto en la calidad de vida como en la reinstalación a la vida productiva de los pacientes [3]. Los tipos de trasplante renal se clasifican de acuerdo al tipo de donador renal en: 1) trasplante renal de donador vivo relacionado (TRDVR), en el que existe un lazo de consanguinidad, por ejemplo: hermano a hermano o padre a hijo, etc.; 2) trasplante renal de donador cadavérico (TRDC), cuando el donador constituye un paciente con muerte cerebral (también conocido como donador fallecido; y 3) trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado (TRDVER), en estos casos no existe un lazo de consanguinidad, pero sí un compromiso emocional de llevar a cabo la donación, por ejemplo, los trasplantes entre esposos [3].

1.2 EL TRASPLANTE RENAL EN MÉXICO

El primer trasplante de órganos exitoso fue el de riñón, realizado entre gemelos idénticos en la ciudad de Boston (E.U.), el 23 de diciembre de 1954 [4]. Entre 1965 y 1980, la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante renal mejoró progresivamente hasta alcanzar el 90%, y la del injerto aumentó de menos del 50% a un año, a por lo menos, el 60% después del primer trasplante con donante fallecido, basado en la

inmunosupresión con azatioprina y prednisona. La introducción de la ciclosporina a mediados de los años ochenta constituyó un avance mayor, mejorando la tasa de supervivencia del paciente al año a más del 90%, y del injerto a más del 80% [5]. Para 1964 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se llevó a cabo el primer trasplante renal que funcionó por más de 6 años y en 1968, en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, se realizó el primer trasplante renal con un promedio de vida de 8 años [6]. El Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) se creó en el año 2000 con la finalidad de desarrollar un sistema y operar un programa que “permitiera la actuación oportuna y eficaz del personal de distintas instituciones y centros hospitalarios, con una filosofía humanista, contemplando lineamientos, políticas y procedimientos que faciliten la donación y el trasplante de órganos y tejidos” [7]. Los registros estadísticos reportan que a partir del año 1963 las cifras de pacientes trasplantados ha ido en aumento año con año, con un total de 35,618 trasplantes de donador vivo y 10,817 de donador cadavérico. De acuerdo al CENATRA, durante el año 2016, se realizaron un total de 2,126 trasplantes de donador vivo y 852 de donador fallecido, siendo las cinco entidades con mayor cantidad de trasplante renal de donador vivo: Ciudad de México (con 600 trasplantes), Jalisco (con 530 trasplantes), Coahuila (con 192 trasplantes), Puebla (con 103 trasplantes) y Guanajuato (con 101 trasplantes). En el mismo reporte se destacó que los primeros cuatro establecimientos con mayor cantidad de trasplantes de riñón de donador vivo fueron: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente con 286 casos, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades No. 71 con 113 trasplantes, UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI que reportó 109 casos y UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza con 97 trasplantes. Todas estas unidades pertenecientes al IMSS [8].

1.3 PROTEINURIA DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL.

La presencia de proteinuria es un hallazgo frecuente después del trasplante renal, y afecta del 30 al 45% de los pacientes al año del trasplante. La proteinuria de cualquier grado, es un marcador biológico importante que identifica injertos y pacientes con mal pronóstico. La prevalencia de proteinuria varía entre el 15 y el 45% en distintos estudios, y esta variación se debe principalmente a diferencias en el nivel de proteinuria usado para definir el valor considerado como anormal y en el momento en el que ésta se cuantifica [9]. Se puede clasificar a la proteinuria de acuerdo a su origen como tubular o glomerular. La proteinuria tubular es el resultado de una excreción de proteínas de bajo peso molecular que atraviesan la barrera glomerular y exceden la capacidad de reabsorción de las células tubulares proximales. En otros casos, la proteinuria tubular puede ser causada por defectos tubulares congénitos, como en el síndrome de Fanconi y la acidosis tubular renal, o por lesiones tubulares específicas, como en el caso de la lesión por isquemia-reperusión, rechazo agudo o uso de fármacos nefrotóxicos [9]. Por otro lado, la proteinuria glomerular suele ser consecuencia de una lesión podocitaria. La función podocitaria defectuosa está relacionada con la mutación de genes que codifican las proteínas podocitarias implicadas en la regulación del citoesqueleto de actina. Más frecuentemente, las lesiones inmunológicas, tóxicas o microbianas pueden alterar directamente el citoesqueleto de actina, lo que lleva a la eliminación de los procesos podocitarios, la interrupción de la hendidura diafragmática con la pérdida de permeabilidad selectiva y el paso de proteínas en el lumen tubular. La gravedad y reversibilidad de la proteinuria depende en gran medida de la naturaleza de la lesión y el tratamiento. De acuerdo con el tamaño de las proteínas perdidas en la orina, se considera que la proteinuria es selectiva si está compuesta principalmente de proteínas con un peso molecular relativamente bajo, como la albúmina (68 kDa) o la transferrina (76 kDa), o no selectiva si también está compuesta de inmunoglobulinas con peso molecular elevado. Según la cantidad de proteínas perdidas en la orina, la proteinuria se define como no

nefrótica si la cantidad diaria de proteinuria es inferior a 3.5 gr/día o nefrótica si excede este límite [9]. Suarez et al., en el 2011 describió los siguientes tipos de proteinuria postrasplante [10]: 1) Proteinuria residual, es la proteinuria procedente de los riñones nativos y que puede complicar la interpretación de la proteinuria detectada después del trasplante, esto es común en los pacientes que reciben un trasplante renal anticipado o al poco tiempo de iniciar diálisis, y por tanto, con una significativa función renal y diuresis residual. La proteinuria postrasplante, incluso cuando es de rango nefrótico, disminuye abruptamente durante las primeras semanas tras recibir un trasplante normofuncionante, esto se debe a la disminución del flujo sanguíneo que ocurre en los riñones nativos después del trasplante, si el injerto tiene buena función. En pacientes con injerto normofuncional, la presencia de proteinuria superior a los 3000 mg/día a las tres semanas postrasplante no debe atribuirse a los riñones nativos sino a que indica la presencia de la enfermedad glomerular en el injerto. Una proteinuria superior a 1500 mg/día al año de trasplante y/o incremento en la proteinuria desde la tercera semana al año postrasplante en más de 500 mg/día indican una patología del injerto. Los riñones nativos pueden tener bajos niveles de proteinuria (menos de 500 mg/día) incluso un año después del trasplante, aunque es de esperar que dicha proteinuria disminuya con el paso del tiempo. 2) Proteinuria por enfermedad glomerular del injerto, debemos considerar tres tipos de glomerulopatía en el injerto: enfermedad recurrente, enfermedad de *novo* y glomerulopatía del trasplante. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS) es una enfermedad con un riesgo de recurrencia alto, que afecta aproximadamente al 30% de los pacientes postrasplantados. Aproximadamente el 50% de los pacientes con recurrencia de la GFS pierden el injerto. La nefropatía membranosa se asocia con una recurrencia histológica durante los primeros meses después del trasplante en un 40% de los casos. La nefropatía por IgA recurre con una frecuencia de >50% después del trasplante. 3) Proteinuria asociada con daño tubular e intersticial, existe un subgrupo de pacientes con nefropatía crónica del trasplante (fibrosis intersticial y atrofia tubular) sin

enfermedad glomerular, pero con niveles bajos de proteinuria. 4) Proteinuria secundaria a uso de m-TOR, el uso de sirulimus o everolimus se ha asociado con aparición de proteinuria en el trasplante renal. Esta observación se produjo en pacientes con nefropatía crónica del injerto tras el cambio de inhibidores de la calcineurina (INC) a sirulimus con la intención de preservar la función renal. La evidencia indica que los inhibidores del m-TOR tienen efectos directos en la filtración de proteínas en el glomérulo y específicamente en el podocito. El sirulimus afecta la síntesis del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que es esencial para la supervivencia del podocito y de las células endoteliales, así como la señalización intracelular Akt, que es crítica para la diferenciación, adhesión y supervivencia de las células epiteliales [10].

1.4 RELACIÓN ENTRE LA PROTEINURIA Y SOBREVIVENCIA DEL INJERTO RENAL.

El interés sobre la detección de proteinuria posterior al trasplante se debe a su relación con la supervivencia del injerto. En general, cuando el nivel de proteinuria aumenta, la supervivencia del injerto disminuye [11]. Los niveles crecientes de proteinuria se han asociado claramente con el empeoramiento de la supervivencia del injerto, incluso niveles bajos de proteinuria (<500 mg/día) se han asociado con un aumento de cuatro veces en el riesgo de fracaso del injerto, para los pacientes con proteinuria nefrótica el riesgo de fracaso del injerto se incrementó 19 veces en comparación con los pacientes sin proteinuria [11]. Después de un seguimiento medio de 46 meses, el 41,2% de los pacientes con proteinuria de rango nefrótico habían sufrido una pérdida del injerto, en comparación con sólo el 3,9% de aquellos sin proteinuria. Aunque la proteinuria está fuertemente asociada con la supervivencia del injerto, otros factores, como la edad del donante, pueden ser igualmente significativos [10]. En un estudio en el que participaron 337 pacientes, Sancho et al., demostró que la proteinuria (<500 mg/día) se asoció con una tasa de supervivencia del injerto de 5 años de sólo el 69%, en comparación con el 93% para aquellos sin proteinuria [12]. De forma similar, Park et al., encontró que los

pacientes con proteinuria mayor de 1 gr/día tuvieron una disminución significativa en la supervivencia del injerto a los 5 años en comparación con aquellos sin proteinuria (69,4% vs. 86,5% con un valor de $p < 0,01$, respectivamente) [13].

1.5 DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO RENAL

A lo largo de los últimos años, con la disminución de la incidencia del rechazo renal agudo y de la pérdida precoz del injerto, el interés se ha dirigido hacia las causas que provocan la pérdida del injerto después del primer año. La disfunción crónica del injerto es una entidad clínico-patológica, de origen multifactorial, caracterizada por un progresivo descenso del filtrado glomerular, en general asociado a proteinuria e hipertensión arterial. A nivel histológico se expresa por fibrosis intersticial y atrofia tubular, pero pueden verse otros tipos de lesiones, ninguna específica. Es un diagnóstico de exclusión. Como se ha mencionado previamente la presencia de proteinuria (incluidos niveles < 1000 mg/día) es un factor predictor de disfunción crónica del injerto y pérdida del injerto a largo plazo. La definición de disfunción crónica del injerto renal en las guías KDIGO dice que es la presencia de un filtrado glomerular estimado < 40 mL/min y/o proteinuria > 500 mg/día. Su prevalencia puede llegar a ser mayor al 20%, y está enormemente influenciada por el tipo de trasplante y sobre todo, por la edad del donante [11].

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien el trasplante renal se considera el mejor tratamiento sustitutivo de la función renal, es un tratamiento costoso debido al gran número de estudios que se realizan durante el protocolo de trasplante, así como a los elevados precios de los medicamentos inmunosupresores, sin mencionar a los recursos humanos y materiales requeridos para realizarlo. Por ello, es primordial la detección oportuna de cualquier alteración en la función del injerto renal. La proteinuria se considera un predictor de mal pronóstico del injerto, que puede condicionar disfunción crónica y pérdida del injerto renal. Cuando la disfunción del injerto renal es severa; el paciente tiene que regresar a una terapia sustitutiva de la función renal. En el Hospital General Regional No.1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" se desconoce la prevalencia de proteinuria a lo largo del primer año pos-trasplante y su relación con la sobrevida del injerto renal.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de proteinuria, su severidad, y su relación con el grado de deterioro de la función del injerto renal, a los 3, 6, y 12 meses pos-trasplante renal en el HGR No.1?

4. JUSTIFICACIÓN

Una de las principales complicaciones en los pacientes que han recibido un trasplante renal de donador vivo relacionado, es la pérdida del injerto a corto plazo. Un marcador independiente de pérdida del injerto y sobrevida del mismo es la proteinuria, la cual se define como la cantidad de proteínas excretadas por la orina en 24 horas. Es prioritario detectar toda proteinuria en pacientes que han recibido trasplante renal para determinar la causa e iniciar tratamiento oportuno, y así lograr la mayor sobrevida posible del injerto renal. En el HGR No.1 no contamos con un registro acerca de la frecuencia de proteinuria en pacientes pos-trasplantados, ni que evalúe la relación entre el grado de proteinuria y la función del injerto renal después de un año de haber realizado el trasplante. El presente estudio tiene como objetivo identificar la prevalencia de proteinuria, e identificar el grado de asociación entre la proteinuria y la funcionalidad del injerto renal durante el primer año del trasplante en pacientes del HGR No.1.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL.

Identificar la prevalencia de proteinuria, su severidad, y su relación con el grado de deterioro de la función del injerto renal, a los 3, 6, y 12 meses pos-trasplante renal en el HGR No.1

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Identificar la magnitud de asociación entre la proteinuria no nefrótica (<3.5 gr/día) y nefrótica (\geq 3.5 gr/día) con el grado de deterioro de la función del injerto renal a los 3, 6, y 12 meses pos-trasplante.

6. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Un mayor grado de proteinuria durante el primer año pos-trasplante renal se asocia a una menor funcionalidad del injerto renal al primer año del trasplante.

7. MATERIAL Y METODOS.

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, retrolectivo, analítico.

7.2 UBICACIÓN

Unidad de Trasplante Renal del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, IMSS, México, Ciudad de México, en el periodo comprendido entre enero del 2005 y abril del 2016.

7.3 UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes receptores de trasplante renal de donador vivo del HGR1

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Edad mayor a 18 años.
- Ambos sexos.
- Pacientes que hayan sido trasplantados en el HGR No.1
- Pacientes receptores de trasplante renal de donador vivo.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes con determinación de proteínas en orina y creatinina sérica (Cr) a los 3, 6, y 12 meses pos-trasplante renal.

7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que no acepten participar en el estudio.
- Pacientes que hayan fallecido durante el primer año pos-trasplante renal.

7.5 CÁLCULO DE LA MUESTRA

Debido a que la frecuencia de proteinuria así como la funcionalidad del injerto renal varía en diferentes estudios de acuerdo a múltiples factores que competen características tanto del donador como del receptor; se propone realizar el cálculo del tamaño de muestra a partir de un estudio piloto que incluya de 30 a 50 sujetos pos-trasplantados, con la siguiente fórmula:

$$N = Z_{\alpha}^2 s^2 \div d^2$$

En donde:

Z_{α} =desviación estándar de α

S^2 =varianza

d= precisión o ancho del intervalo de confianza

7.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
VARIABLE DEPENDIENTE				
Funcionalidad del injerto renal durante el primer año pos-trasplante renal.	Capacidad del injerto renal que permite mantener la TGF en rangos normales (≥ 60 mL/min).	TFG calculada en base a la ecuación CKD EPI*	Numérica Continua. Cualitativa Dicotómica.	mL/min. 0= ≥ 40 mL/min. 1= < 40 mL/min
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Proteinuria durante el primer año pos-trasplante renal.	Excreción de proteínas en orina mayor a 200 mg/día.	Cantidad de proteinuria cuantificada en la recolección de orina de 24 horas.	Cualitativa Ordinal.	0= sin proteinuria 1= proteinuria en rango no nefrótico (< 3.5 gr/día) 2: proteinuria en rango nefrótico (≥ 3.5 gr/día)
VARIABLES CONFUSORAS				
Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica e irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa	Elevación de los niveles de glucosa en sangre compatible con criterios diagnósticos	Cualitativa Dicotómica	0= No 1= Si
Antecedente de rechazo agudo de injerto renal	Respuesta inmunológica del huésped, cuando se expone a antígenos no compatibles del injerto; que se caracteriza por una reducción de la función renal del injerto	Elevación de azoados, causado por mecanismos inmunológicos.	Cualitativa Dicotómica	0= No 1= Si
Proteinuria asociada al uso de m-TOR	Proteinuria causada por el consumo de m-TOR	Presencia de proteinuria en pacientes que consumen sirulimus o everolimus	Categoría Dicotómica	0= No 1= Si

*Ecuación CKD EPI: $TFG = 141 \times \min(SCr/k, 1)^\alpha \times \max(SCr/k, 1)^{-1.209} \times (0.993)^{Edad} \times 1.018$ [si es mujer] $\times 1.159$ [si es raza negra]. Dónde: SCR corresponde a la creatinina sérica estandarizada en mg/dL, κ es 0.7 para mujer y 0.9 para varón, α es -0.329 para mujer y .0.411 para varon, min indica el mínimo de SCr/k o 1 y max indica el máximo de SCr/k o 1.

7.7 ESTRATEGIA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se identificaron a los pacientes con antecedente de trasplante renal de donador vivo que fueron intervenidos en el HGR No.1 durante el periodo comprendido entre enero 2005 y abril del 2016. Una vez identificados, se localizaron los expedientes en el departamento de Archivo Clínico por el médico residente: Marco Aurelio Nepomuceno De Florencio. A partir de la nota de ingreso y de los resultados de laboratorio, a los 3, 6 y 12 meses pos-trasplante renal, se vació la siguiente información en una hoja de recolección de datos (ver anexo II): edad, sexo, causa de ERC, fecha de trasplante renal, donador vivo relacionado o no relacionado, creatinina de egreso pos-trasplante, presencia de proteinuria y creatinina sérica a los 3, 6 y 12 meses pos-trasplante, antecedente de biopsia de injerto renal o antecedente de rechazo agudo de injerto renal. Posteriormente se procedió a realizar el análisis estadístico.

7.8 INSTRUMENTOS.

Para la recolección de datos se utilizará la hoja de recolección de datos titulada "Proteinuria y su relación con la función del injerto renal" (Ver anexo II).

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas con distribución paramétrica se representaron en medias \pm desviaciones estándar (DE), aquellas con una distribución no paramétrica por medio de medianas y rango intercuartilar. Las variables categóricas se representaron mediante el número (n) y porcentajes (%). Se determinó la frecuencia de proteinuria en orina de 24h a los 3, 6, y 12 meses, y posteriormente se estratifico en nefrótica y no nefrótica. Se calculó la funcionalidad del injerto renal mediante la TFG calculada, a las 3, 6, y 12 meses. Se compararon los tres grupos por medio de la prueba ANOVA. Posteriormente, mediante un análisis multivariado de regresión lineal se formó un modelo que incluyo las variables: DM2, el antecedente de rechazo agudo de injerto renal, y el uso de m-TOR, como

variables confusoras, y a la proteinuria a los 3, 6, y 12 meses pos-trasplante como variable independiente, considerando a la TFG calculada como la variable dependiente. Se consideró como significancia estadística un valor de $p \leq 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico XLSTAT.

9. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Se recolectaron los datos de registros médicos presentes en el expediente clínico de pacientes que asistieron al HGR No.1, los datos recolectados fueron manejados con discreción y confidencialidad, utilizándose únicamente para fines del trabajo de investigación. Se incluyeron pacientes con antecedente de trasplante renal de donador vivo realizado en el HGR 1, al tratarse de un estudio retrospectivo y de no intervención, de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17, parte I, esta investigación se clasifica como sin riesgo, definida como “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos en su conducta”. De acuerdo al informe de Belmont, cumple con los principios de beneficencia, considerándose como un estudio no terapéutico, ya que no se aporta efecto terapéutico. De acuerdo a la declaración de Helsinki de 1975 de la asociación médica mundial, se utilizará consentimiento informado a cada paciente con el fin de autorizar uso de sus datos bajo confidencialidad.

10. RESULTADOS

De enero del 2005 a abril del 2016 se enrolaron 161 pacientes posoperados de trasplante renal de donador vivo en la Unidad de Trasplante Renal del HGR 1 del IMSS. Se excluyeron 53 pacientes por contar con expediente incompleto o no encontrarse el expediente en el departamento de archivo clínico. Tan solo 108 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Ver figura 1.

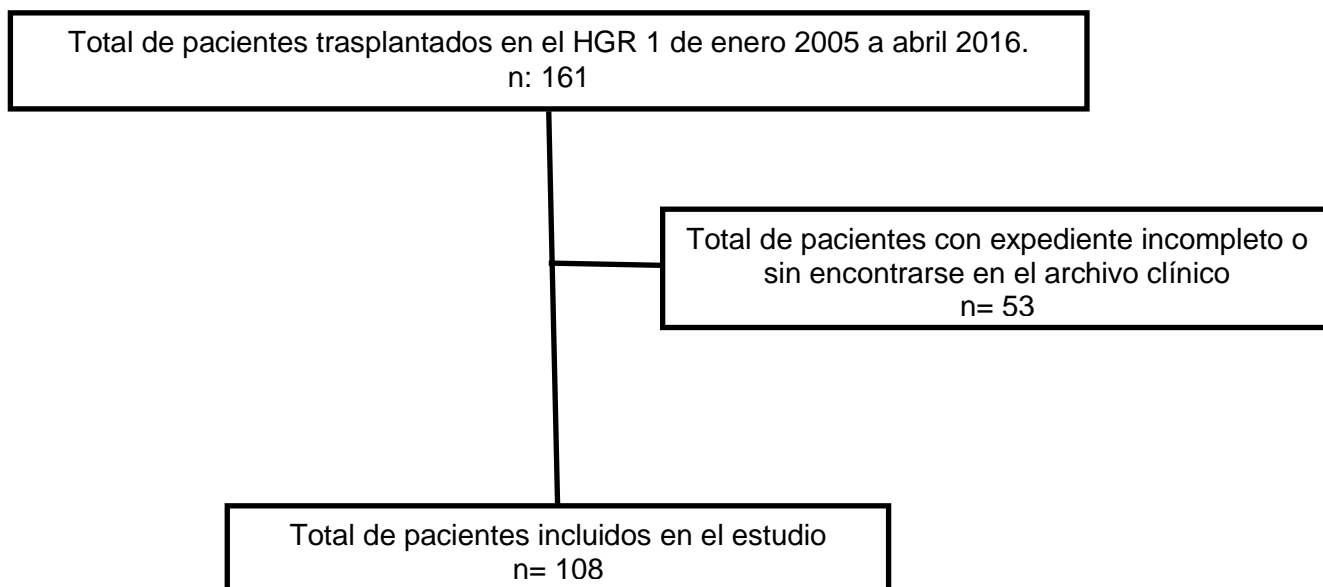


Figura 1. Selección de pacientes, se realizaron un total de 161 trasplantes en el HGR1 en el periodo comprendido entre enero 2005 y abril 2016, de los cuales 108 fueron incluidos en el análisis estadístico final. Los 53 casos restantes fueron excluidos al no encontrarse el expediente clínico o bien éste se encontraba incompleto.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas de los 108 pacientes receptores de trasplante renal incluidos en el estudio. La edad promedio fue de 31.9 ± 10 , predominó el sexo masculino en un 59.6%, el 61.5% contaba con el antecedente de hipertensión arterial sistémica y solo el 5.5% con antecedente de diabetes mellitus tipo 2. Las causas que llevaron a los pacientes a desarrollar enfermedad renal crónica fueron las siguientes por orden de frecuencia: de etiología no determinada 74.8%, por nefropatía diabética 5%, por nefropatía lúpica 2.5%, por glomeruloesclerosis focal y segmentaria 2.5%, por glomerulonefritis membranoproliferativa 0.8%, nefropatía por IgA 0.8%, enfermedad de membranas basales delgadas 0.8%, por glomerulonefritis extracapilar 0.8%, por síndrome de Alport 0.8%, por enfermedad poliquística renal 0.8 y por glomerulonefritis secundario a virus de hepatitis B (VHB) 0.8%. El 83.6% de los pacientes recibió trasplante renal por donador emparentado y el 14.5% por donador emocionalmente relacionado. El total de la muestra de pacientes recibió tratamiento esteroide (100%), 96.3% micofenolato, 52.7% ciclosporina, 27.3% tacrolimus, 18.2% sirolimus y el 3.6% azatioprina. Solo el 10% de los sujetos tuvieron el antecedente rechazo de injerto renal. Posterior al trasplante renal solo se realizó biopsia de injerto renal en el 19%. Al estratificar al total de los 108 individuos que desarrollaron proteinuria a los 12 meses del trasplante renal, todos los pacientes se encontraron en un rango de proteinuria no nefrótico (<3.5 gr/día).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de 108 pacientes receptores de trasplante renal.

VARIABLES	TOTAL n= 108
Edad, años ± DE	31.9±10
Masculino, n (%)	65 (59.6)
Comorbilidades	
<i>Diabetes Mellitus Tipo 2, n (%)</i>	6 (5.5)
<i>Hipertensión Arterial Sistémica, n (%)</i>	67 (61.5)
Causas de enfermedad renal crónica, n (%)	
<i>Etiología no determinada</i>	89 (74.8)
<i>Nefropatía diabética</i>	6 (5)
<i>Nefropatía lúpica</i>	3 (2.5)
<i>Glomeruloesclerosis focal y segmentaria</i>	3 (2.5)
<i>Glomerulonefritis membranoproliferativa</i>	1 (0.8)
<i>Nefropatía por IgA</i>	1 (0.8)
<i>Enfermedad por membranas basales delgadas</i>	1 (0.8)
<i>Glomerulonefritis extracapilar</i>	1 (0.8)
<i>Síndrome de Alport</i>	1 (0.8)
<i>Enfermedad Poliquística Renal</i>	1 (0.8)
<i>Glomerulonefritis secundaria a Virus de Hepatitis B</i>	1 (0.8)
Tipo de donador, n (%)	
<i>Emparentado</i>	92 (83.6)
<i>No emparentado (Emocionalmente relacionado)</i>	16 (14.5)
Tratamiento inmunosupresor, n (%)	
<i>Esteroide</i>	109 (100)
<i>Ciclosporina</i>	58 (52.7)
<i>Tacrolimus</i>	30 (27.3)
<i>Azatioprina</i>	4 (3.6)
<i>Micofenolato</i>	104 (96.3)
<i>Sirulimus</i>	20 (18.2)
Antecedente de rechazo, n (%)	11 (10)
Reporte de biopsia, n (%)	
<i>Sin biopsia</i>	94 (81)
<i>Rechazo humoral</i>	5 (4.3)
<i>Rechazo celular</i>	1 (0.9)
<i>Microangiopatía trombótica por sirulimus</i>	1 (0.9)
<i>Toxicidad por calcineurínicos</i>	2 (1.7)
<i>Glomerulonefritis membranosa</i>	1 (0.9)
<i>Disfunción crónica injerto</i>	3 (2.6)
<i>Amiloidosis</i>	1 (0.9)

En la tabla 2 se observa la progresión de la excreción urinaria de proteínas durante el primer año al trasplante renal. La excreción urinaria promedio de proteínas al tercer mes posterior al trasplante 27.3 ± 81 mg por día, al sexto mes de 20.4 ± 56 mg/día, con un incremento a 40.6 ± 118 mg/día a los 12 meses postrasplante. Se identificó una frecuencia de proteinuria <3.5 gr/día en el 25% de los pacientes al tercer mes posterior al trasplante renal, con una reducción al 23% al sexto mes, y un incremento al 30% a los 12 meses. Aquellos sujetos que presentaron proteinuria en rangos no nefróticos al tercer mes posterior al trasplante renal, el 83% presentó un rango de 0-30 mg/día con una reducción al 77% al 6to mes y al 78% al año; el 12% presentó un rango de 31-299 mg/día al tercer mes con un incremento al 21% al sexto mes y una reducción al 17% al año; solo el 5% presentó rangos superiores a los 300 mg/día, con una reducción al 2% al sexto mes y un incremento al 5% al año.

Tabla 2. Progresión de la excreción urinaria de proteínas en 108 pacientes trasplantados a los 3, 6 y 12 meses posteriores al trasplante renal.

VARIABLE	3ER MES	6TO MES	12VO MES
Proteinuria, mg/día \pm DE	27.3 ± 81	20.4 ± 56	40.6 ± 118
Proteinuria <3.5 gr/día	27 (25)	25 (23)	33 (30)
0-30 mg/día	90 (83)	66 (77)	84 (78)
31-299 mg/día	13 (12)	18 (21)	19 (17)
≥ 300 mg/día	5 (5)	2 (2)	5 (5)

En la figura 2 se muestra la funcionalidad del injerto renal determinada por los niveles séricos de creatinina y la TFG calculada, a los 3, 6 y 12 meses posteriores al trasplante renal. Se observó un incremento progresivo de la creatinina, al tercer mes fue de 1.3 ± 0.6 mg/dL, al sexto mes se incrementó a 1.5 ± 1.8 mg/dL, y al año a 1.6 ± 1.8 mg/dL. La funcionalidad del injerto medida por la TFG a los 3 meses fue de 72.1 ± 22 mL/min, con una reducción al sexto mes de 70.3 ± 20 mL/min y al año de 66.8 ± 22 mL/min.

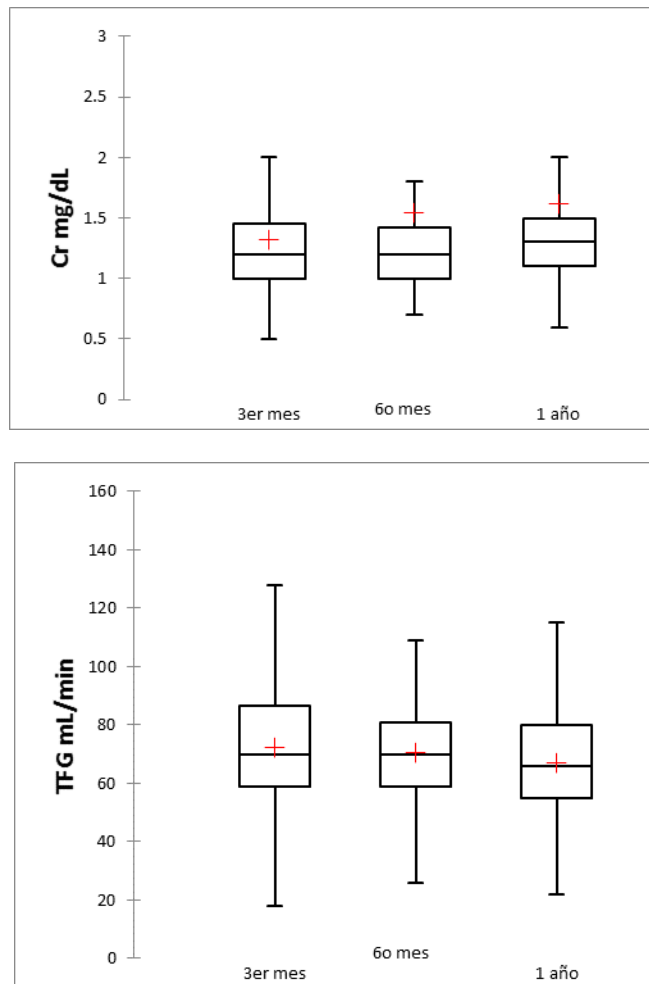


Figura 2. Funcionalidad del injerto renal por creatinina y TFG calculada en 108 pacientes trasplantados, a los 3, 6 y 12 meses posteriores al trasplante renal.

11. DISCUSIÓN.

La evidencia sugiere que la proteinuria postrasplante renal de bajo grado (incluso la microalbuminuria de 30-300 mg/día) puede ayudar a predecir la funcionalidad del injerto renal. También, la presencia de microalbuminuria se ha relacionado con el desarrollo de diabetes mellitus, eventos cardiovasculares y disminución de la supervivencia del injerto renal y la supervivencia. La prevalencia de proteinuria postrasplante renal depende de múltiples variables, el momento en el que se realiza la medición tras el trasplante, la definición de proteinuria y el umbral de la detección por el instrumento de medición.

En nuestro estudio la prevalencia observada fue de 25, 23 y 30% a los tres, seis y doce meses postrasplante respectivamente. Halimi et al., reportó una prevalencia de aproximadamente en un tercio de los receptores de trasplante renal a los 12 meses postrasplante [14]. Gulleroglu et al., reportó una prevalencia de proteinuria postrasplante renal del 58% [15]. Mientras que el grupo de Costa de Oliveira en Brasil encontró una prevalencia que varió del 24.3% al 37.6%, dependiendo del valor de corte de la proteinuria [16]. La prevalencia de proteinuria postrasplante también varía si la población estudiada es pediátrica; Rosík et al., reportó una prevalencia de 35%, en un estudio retrospectivo que observó el seguimiento de 75 niños trasplantados [17]. La explicación de esta amplia variación se debe, al menos en parte, a los diferentes umbrales o puntos de corte utilizados para definir proteinuria y el momento en el que se ésta se mide. El diagnóstico de proteinuria durante los primeros meses después del trasplante, permite identificar a los pacientes con alto riesgo de disfunción del injerto [14].

En este trabajo la excreción urinaria promedio de proteínas al tercer mes posterior al trasplante fue de 27.3 ± 81 mg/día, al sexto mes de 20.4 ± 56 mg/día, con un incremento a 40.6 ± 118 mg/día al año del trasplante. En el total de la muestra todos los pacientes con proteinuria presentaron umbrales o rangos no nefróticos (<3.5 g/día). La severidad de

la proteinuria depende del umbral tomado como referencia. Borrego et al., propuso los siguientes valores de referencia: proteinuria leve (<300mg/día), moderada (300-1000 mg/día) y severa (>1000 mg/día) reportando en su población que a los 3 meses el promedio de proteinuria leve era de 123 ± 87 mg/día, para un grado moderado el promedio reportado fue de 481 ± 174 mg/día y para el grado severo fue de 2336 ± 2067 mg/día. Mientras que a los 12 meses se observó un promedio de 110 ± 92 mg/día en el grupo de la proteinuria leve, 488 ± 178 para el grupo de excreción moderada y de 2559 ± 2049 mg/día en el grupo de proteinuria severa [18]. En este estudio no se encontraron pacientes con proteinuria postrasplante en rango nefrótico, dicha situación puede ser explicada por las siguientes causas: en primer lugar la proteinuria en rango nefrótico es causada por glomerulonefritis de novo o recurrente [19], condiciones que no pueden ser determinadas en nuestra población por los pocos reportes de biopsia de injerto realizadas. La presentación de proteinuria nefrótica suele aparecer varios años postrasplante [19] y este estudio observó la evolución de la proteinuria solo durante el primer año postrasplante.

Para superar algunas de las limitaciones de la creatinina (Cr) como marcador de TFG, se han construido varias fórmulas para corregir las influencias del peso, edad, sexo y/o raza. KDIGO propone que las ecuaciones de TFG basadas en Cr deben usarse para evaluar la función renal en el manejo diario de los receptores de trasplante renal. Recientemente, la Colaborativa en Epidemiología de Enfermedad Renal Crónica (CKD EPI) publicó una fórmula para superar la subestimación sistemática de la TFG [20]. En nuestro estudio se observó un incremento progresivo de la Cr, al tercer mes fue de 1.3 ± 0.6 mg/dL, al sexto mes se incrementó a 1.5 ± 1.8 mg/dL, y al año a 1.6 ± 1.8 mg/dL. Usando la ecuación CKD EPI para estimar la TFG del injerto renal se observó que a los 3 meses el promedio de la TFG fue de 72.1 ± 22 mL/min, con una reducción al sexto mes de 70.3 ± 20 mL/min y al año de 66.8 ± 22 mL/min. La causa de esta disminución progresiva de la funcionalidad

del injerto renal puede ser multifactorial. Los mecanismos por los cuales la proteinuria puede inducir lesión renal, es decir, elevación de la creatinina incluyen: 1) liberación de factores promotores de la fibrosis a partir de células renales activadas por la proteinuria, resultando en fibrosis intersticial; 2) la captación de proteínas urinarias a partir de células tubulares proximales, desencadenando un aumento de la producción de angiotensina II, endotelina, citocinas, quimioatrayentes y factores transcripcionales que promueven el reclutamiento de linfocitos y monocitos con transdiferenciación de células epiteliales tubulares en fibroblastos [21]. Dichos cambios celulares traducen una elevación progresiva de la concentración de creatinina y por ende una disminución en la TFG calculada. Otras causas de deterioro progresivo de la función renal son glomerulonefritis recurrentes o de novo, consumo de inhibidores m-TOR (sirulimus), rechazo agudo de injerto y la disfunción crónica de injerto renal. En nuestro estudio se reportó un caso de glomerulonefritis postrasplante (membranosa; 0.9% de los casos), sin embargo no contamos con suficiente información para clasificarla como un caso recurrente o de novo. La literatura menciona una recurrencia de hasta el 40% en el caso de la glomerulonefritis membranosa [10]. El consumo de inhibidores de m-TOR está asociado a proteinuria postrasplante y por ende a aumento gradual de la creatinina y disminución de la TFG [10]. En nuestro estudio se reportaron un total de 20 (18.2%) pacientes que tenían sirulimus como uno de los inmunosupresores de mantenimiento. Al respecto los estudios disponibles muestran que los inhibidores de m-TOR pueden tener un doble papel en la proteinuria. En algunos modelos causan proteinuria, mientras que en otros modelos pueden proteger contra la proteinuria. La impresión clínica es que los inhibidores m-TOR pueden aumentar la proteinuria e incluso perjudicar la función renal cuando se administran a pacientes con una disfunción de aloinjerto ya establecida [11]. En Alemania Naik et al. [22], confirmó que la conversión a sirulimus o everolimus en pacientes trasplantados se relaciona con un incremento de la aparición de proteinuria en un rango mayor a 500 mg/día, con un incremento de la creatinina y una reducción gradual de la

TFG. En contraste Franco et al., [23] realizaron un estudio observacional prospectivo en donde demostró la seguridad de los inhibidores m-TOR como monoterapia de mantenimiento en pacientes con bajo riesgo inmunológico, no demostró mayor efecto de estos medicamentos en la aparición de proteinuria postrasplante o eventos de rechazo agudo. Amer et al., en un análisis retrospectivo de una serie de 613 pacientes con trasplante renal midió la proteinuria y tomo biopsia del injerto a los 12 meses, y demostró que un valor bajo de proteinuria (<500 mg/día) es un factor de riesgo significativo e independiente en la histología del injerto. En esta misma serie reportó que 77% de los injertos renales se habían perdido después de los primeros 5 años postrasplante; teniendo como denominador común la presencia de proteinuria al año postrasplante [24]. La proteinuria de bajo grado (<500 mg/día) al mes después del trasplante es factor independiente de la pérdida del injerto [14]. En un estudio observacional Naesens et al., [25] que incluyó 1518 receptores de injerto renal que fueron seguidos por más de 7 años postrasplante comparó el grado de proteinuria, encontrando que un rango menor de 300 mg/día de proteinuria postrasplante tiene una razón de riesgo para falla de injerto de 1.14 (IC 95%, 0.81 a 1.60, $p = 0.50$), mientras que un rango de proteinuria de 300-1000 mg/día tuvo una razón de riesgo de 2.17 (IC: 95%, 1.49 a 3.18, $p < 0.001$) y para proteinuria de más de 1000-3000 mg/día su razón de riesgo es de 3.01 (IC del 95%, 1.75 a 5.18; $p < 0.001$).

Algunas de las limitantes del presente estudio fueron, el diseño retrospectivo, el pequeño número de pacientes, la falta de estratificación de acuerdo al rango de proteinuria en nefrótica y no nefrótica, que no se evaluó el efecto de la proteinuria en la funcionalidad del injerto en donadores cadavéricos. Algunas ventajas del estudio fueron que este es el primer estudio en realizado en nuestro centro hospitalario en el que se mide la frecuencia de proteinuria postrasplante y su efecto en la funcionalidad del injerto renal.

12. CONCLUSIONES:

La prevalencia de proteinuria en rango no nefrótico fue del 25, 23 y 30% a los tres, seis y doce meses postrasplante en los pacientes del HGR1.

La severidad de la proteinuria postrasplante renal se limitó a rangos no nefróticos.

La proteinuria postrasplante renal aun en rango no nefrótico se asocia a un incremento progresivo de la creatinina sérica y consecuentemente con una disminución de la función del injerto renal medida por tasa de filtrado glomerular calculada mediante la fórmula CKD EPI.

Este estudio enfatiza la importancia de la detección oportuna de la proteinuria postrasplante renal a fin de preservar la funcionalidad del injerto durante el primer año de seguimiento postrasplante

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Volume 3. Issue 1. January 2013.
2. Tratamiento sustitutivo de la función renal. Diálisis y Hemodiálisis en la insuficiencia Renal Crónica. México: Secretaría de Salud; 25 de septiembre 2014.
3. Valdez R. Trasplante renal. Medigraphic. 2008; 3 (3): 97-103.
4. Hariharan S., Johnson C.P., Bresnahan B.A., et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000; 342: 605-612.
5. Garcia Garcia G., Harden P., Chapman J. El papel global del trasplante renal. Nefrología 2012; 32 (1): 1-6.
6. Mendoza E., Huerta Robles B. Trasplante renal. Arch Card Mex. 2002; 72 (1): S267-S270.
7. Dib Kuri A., Aburto Morales S., Espinoza Álvarez A., Sánchez Ramírez Omar. Trasplante de órganos y tejidos en México. Rev Inv Clin. 2005; 57 (2): 163-169.
8. Centro Nacional de Trasplantes. México: CENATRA Informe anual 2016; disponible en: http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/190921/Informe_anual_2016.pdf
9. Ponticelli C., Graziani G. Proteinuria after kidney transplantation. Transplant International. 2012; 25: 909-917.
10. Suárez Fernández M.L., Cosío F.G. Causas y consecuencias de la proteinuria después del trasplante renal. Nefrología 2011; 31 (4): 404-414.
11. Pascual J., Alonso A., Burgos D., Cruzado J.M., Serón D. Disfunción renal crónica en pacientes trasplantados renales. Nefrología 2012; 32 (Suppl.2): 1-28.
12. Sancho A., Gavela E., Kanter J., et al. Prognostic significance of creeping proteinuria in the first year after transplantation. Transplantation 2015; 99 (12): 2598-2607.
13. Park JH, Bok HJ, Kim BS, et al. Persistent proteinuria as a prognostic factor for determining long-term graft survival in renal transplant recipients. Transplant Proc 2000; 32: 1924.

14. Halimi J.M. Low-grade proteinuria and microalbuminuria in renal transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 121-130.
15. Gulleroglu K., Baskin E., Bayrakci U., Akdur A., Moray G., Haberal M. Early proteinuria after renal transplantation and allograft outcomes. *Transplantation Proceedings* 2014; 46: 141-144.
15. Knoll G.A. Proteinuria in kidney transplant recipients: Prevalence, prognosis, and evidence-based management. *American Journal of Kidney Disease* 2009; 54 (6): 1131-1144.
16. Costa de Oliveira C.M., Pereira I.S., Cruz T., et al. Proteinuria after kidney transplantation prevalence and risk factors. *J Bras Nefrol* 2015; 37 (4): 481- 489.
17. Rosík T., Chadimová M., Dusek J., et al. Proteinuria 1 year after renal transplantation is associated with impaired graft survival in children. *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (10): 1853-1860.
18. Borrego J., Mazuecos A., Gentil M.A., Cabello M., Rodriguez A., Osuna A., Pérez M.A., Castro P., Alonso M. Proteinuria as a predictive factor in the evolution of kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2013; 45: 3627-3629.
19. Nongnuch A., Assanatham M., Sumethkul V., et al. Early posttransplant nephrotic range proteinuria as a presenting feature of minimal change disease and acute T-cell mediated rejection. *Transplantation Proceedings* 2014; 46, 290-294.
20. Santos J., Martins LS., Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Still searching for the best marker. *World J Nephrol* 2015; 4 (3): 345-353.
21. Seeman T. Management of proteinuria in the transplanted patient. *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (6): 889-903.
22. Naik M.G., Heller K.M., Arns W., Budde K., et al. Proteinuria and sirolimus after renal transplantation: a retrospective analysis from a large German multicenter database. *Clin Transplant* 2014; 28: 67-79.

23. Franco A., Mas-Serrano P., Pérez J., et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor monotherapy: efficacy in renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 2015; 47: 2364-2367.
24. Amer H, Fidler ME, Myslak M, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007;7:2748-56.
25. Naesens M., Lerut E., Emonds M.P., et al. Proteinuria as a noninvasive marker for renal allograft histology and failure: an observational cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 27: 1-12.

14. ANEXOS

14.1 ANEXO I. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre <small>C</small> <small>SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL</small>	EVALUACIÓN DEL GRADO DE PROTEINURIA Y SU RELACIÓN CON EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO RENAL DURANTE EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE EN EL HGR1.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Unidad de Trasplante Renal del HGR1, Enero 2005 a Abril 2016
Número de registro:	(Pendiente)
Justificación y objetivo del estudio:	Los pacientes que han recibido trasplante renal de donador vivo relacionado pueden complicar con pérdida del injerto a corto plazo. Un marcador independiente para la pérdida del injerto y sobrevida del mismo es la proteinuria, la cual se define como la cantidad de proteínas excretadas en 24 horas por la orina. Es prioritario detectar toda proteinuria en los pacientes que han recibido trasplante renal para determinar la causa e iniciar tratamiento oportuno para lograr la mayor sobrevida del injerto renal. No existe como tal un reporte en nuestra unidad hospitalaria que evalúe la relación que existe entre el grado de proteinuria y la función del injerto renal después de un año de haber realizado el trasplante renal. El presente estudio tiene como objetivo demostrar la asociación entre la proteinuria y la sobrevida del injerto renal a un año del trasplante en los pacientes del HGR1.
Procedimientos:	Hoja de recolección de datos, revisión del expediente clínico.
Posibles riesgos y molestias:	No Aplica (Estudio Observacional)
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer la asociación de la proteinuria después de un año del trasplante renal con la función renal del injerto
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No aplica por ser un estudio observacional
Participación o retiro:	El paciente puede retirarse del estudio en cuanto lo desee.
Privacidad y confidencialidad:	La información proporcionada se destinará exclusivamente para fines estadísticos, será manejada y resguardada exclusivamente por los investigadores responsables del estudio.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No se realiza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Solo se realiza que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Solo se realiza que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No Aplica (Estudio Observacional)
Beneficios al término del estudio:	Mejorar la atención del paciente con trasplante renal.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	David Santiago Germán, Cel. (55)3434-2198, e-mail: trphelix@gmail.com .
Colaboradores:	Angélica Bertha Cruz Baltazar, Cel 55 3334 7346, e-mail: no disponible Marco Aurelio Nepomuceno De Florencio, Tel: (55) 1937-5174, e-mail: aurelio265@hotmail.com
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1 Nombre, dirección, relación y firma	_____ Testigo 2 Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
Clave: 2810-009-013	

14.2 ANEXO II. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"PROTEINURIA Y SU RELACIÓN CON LA FUNCIÓN DEL INJERTO RENAL"

NUMERO PROGRESIVO _____

NOMBRE _____

NSS _____

EDAD _____ GÉNERO: M F

FECHA DEL TRASPLANTE _____

DIABETES MELLITUS SI NO HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA SI NO

CAUSA DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA _____

DONADOR VIVO RELACIONADO: EMPARENTADO EMOCIONAL

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO					
ESTEROIDE	CICLOSPORINA	TACROLIMUS	AZATIOPRINA	MICOFENOLARO	SIRULIMUS (m-TOR)

CREATININA SERICA DESPUES DEL TRASPLANTE RENAL		
3ER MES	6TO MES	12 MESES

PROTEINURIA DESPUES DEL TRASPLANTE RENAL		
3ER MES	6TO MES	12 MESES

TASA DE FILTRADO GLOMERULAR DESPUES DEL TRASPLANTE RENAL		
3ER MES	6TO MES	12 MESES

	SI	NO
ANTECEDENTE DE RECHAZO		
BIOPSIA DE INJERTO		

REPORTE DE BIOPSIA

REVISOR DATOS: MARCO AURELIO NEPOMUCENO DE FLORENCIO.

14.3 ANEXO III. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	MARZO 2016 A JUNIO 2016	JULIO 2016 A JUNIO 2017	JULIO 2017	AGOSTO 2017	SEPTIEMBRE 2017	OCTUBRE 2017 A FEB 2018
Revisión de la literatura	X					
Elaboración del protocolo de investigación		X				
Solicitud de evaluación por el Comité Local de Ética e Investigación.			X			
Revisión y ajustes de recomendaciones del Comité Local de Ética e Investigación.			X			
Captura de información en base de datos				X		
Evaluación de resultados, discusión y conclusiones.					X	
Tesis terminada.					X	
Elaboración de artículo para publicación.						X