



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CMN SIGLO XXI

"SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL EN PACIENTES MEXICANOS CON NEFROPATÍA LÚPICA:
EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN"
R-2011-3601-75

TESIS
QUE PRESENTA
DR. GABRIEL JOSE HORTA BAAS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
REUMATOLOGÍA

ASESORES:
DR. MARIO PÉREZ CRISTÓBAL
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CMN SIGLO XXI.

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CMN SIGLO XXI.





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.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

| | | | | | |
|------------------|-------------------------|-----------------------|--|--------|--------------|
| Delegación | SUR | Unidad de Adscripción | HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR BERNARDO SEPÚLVEDA" | | |
| Autor | | | | | |
| Apellido Paterno | HORTA | Materno | BAAS | Nombre | GABRIEL JOSE |
| Matricula | 991413850 | Especialidad | REUMATOLOGIA | | |
| Fecha Grad. | 14 de noviembre de 2011 | No. de Registro | R-2011-3601-75 | | |

Título de la tesis: "Supervivencia del injerto renal en pacientes mexicanos con nefropatía lúpica: experiencia de un hospital de tercer nivel de atención"

Resumen:

ANTECEDENTES: La enfermedad renal terminal secundaria a nefritis lúpica se presenta entre 1-4% de los pacientes, los cuales requieren terapia de sustitución renal. En el pasado, el lupus eritematoso sistémico (LES), era considerado como una contraindicación para el trasplante renal debido a la alta probabilidad de recurrencia de la enfermedad y a la alta morbilidad; esta opinión cambio a partir de 1975 cuando el Advisory Committee to the Renal Transplantation Registry of the American College of Surgeons (ACS) y el National Institute of Health (NIH) concluyeron que el trasplante renal en el lupus era exitoso y con resultados similares a los obtenidos con las causas más frecuentes de enfermedad renal terminal. Desde entonces, diversos estudios han mostrado que las tasas de supervivencia del injerto en los pacientes con LES a 5 y 15 años y es comparable con los pacientes sin LES, mientras que otros estudios han informado una peor supervivencia del injerto en los pacientes con LES. Por lo que hasta ahora el pronóstico a largo plazo de los receptores de trasplante renal y la tasa de recurrencia de nefritis lúpica son todavía objeto de controversia

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS: La insuficiencia renal crónica terminal es una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES, dado que la mayoría de los pacientes que desarrollan esta enfermedad son pacientes jóvenes, el trasplante se ha considerado como la mejor forma de terapia de reemplazo renal. Hasta principios de los años setenta los pacientes con lupus no eran considerados para realización de trasplante renal, por la idea de recidiva de la nefropatía renal en el injerto y la consecuente pérdida del mismo. Sin embargo, se han realizado diversos estudios en pacientes con trasplante renal en algunos se han demostrado que la supervivencia del injerto y del paciente no difiere de los pacientes con trasplante debido a otras causas de insuficiencia renal, que la actividad lúpica disminuye posterior al diagnóstico de insuficiencia renal terminal, una minoría de los pacientes con postrasplante renal desarrollan manifestaciones extra renales del LES y que la recidiva de nefropatía lúpica en el injerto es baja. Así mismo, con la introducción de nuevos agentes inmunosupresores se ha incrementado la supervivencia del injerto y del paciente. El objetivo del estudio fue comparar la supervivencia del injerto en los pacientes trasplantados por nefropatía lúpica vs otras causas de insuficiencia renal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de casos y controles. Se incluyeron todos los pacientes con insuficiencia renal terminal que hayan recibido trasplante renal por nefropatía lúpica en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1975 y el 31 de mayo de 2010. Se comparó con un grupo control en relación 2:1, pareados por género, edad y fecha del trasplante. Se excluyeron a los pacientes con diabetes o trasplantados por otra enfermedad autoinmune.

RESULTADOS: Se incluyeron 9 pacientes. De los pacientes incluidos en el grupo de trasplante renal por nefropatía lúpica el 66.3% fueron mujeres. La procedencia del injerto fue en el 100% de donador vivo relacionado. El seguimiento pos-trasplante fue de 80.11 ± 70.57 (mediana 41 meses; rango 12-210 meses). En dos pacientes se presentó pérdida del injerto, siendo las causas: rechazo vascular agudo con trombosis de la vena renal y nefropatía crónica del injerto y nefritis intersticial secundaria a infección virus BK. La supervivencia en los pacientes con LES vs grupo control al año, 5 y 10 años fue de 89% vs 94%, 68% vs 80%, 65% vs 66%, respectivamente. En el análisis de supervivencia no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones estudiadas ($p=0.835$). La presencia de nefritis lúpica en el injerto renal se documentó en 1 paciente (14.3%). Dentro de las variables relacionadas a pérdida del injerto renal se encontró que la presencia de evento trombótico previo al trasplante ($p=0.047$), la trombosis de la vena renal ($p=0.047$) y el tiempo de isquemia caliente ($p=10.031$) fueron factores estadísticamente significativos. No se encontró diferencia en el número de haplotipos compartidos, el tipo o tiempo de terapia de sustitución renal previo al trasplante, tiempo de isquemia fría ó el tratamiento inmunosupresor empleado.

CONCLUSIONES: La supervivencia del injerto renal en pacientes con insuficiencia renal secundaria a nefropatía lúpica no difiere de las otras causas de insuficiencia renal. La frecuencia de nefritis lúpica en el injerto renal es baja. El antecedente de eventos trombóticos constituye factor de riesgo para pérdida del injerto renal, y en el protocolo del trasplante renal debe ser valorado la presencia de alguna trombofilia.

Palabras Clave:

- 1) Lupus Eritematoso Sistémico
- 2) Nefropatía lúpica
- 3) Trasplante renal

Tipo de investigación: Descriptiva

Tipo de diseño: No experimental (Observacional)

Tipo de estudio: Casos y controles

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. MARIO PÉREZ CRISTÓBAL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA 06/07/2011

DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Supervivencia del injerto renal en pacientes mexicanos con nefropatía lúpica:
Experiencia de un hospital de tercer nivel de atención**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2011-3601-75 |

ATENTAMENTE

DR. CARLOS PRÉDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

| | |
|--|--|
| 1. Datos del alumno (Autor) | 1. Datos del alumno |
| Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta | Horta Baas Gabriel José 55-19-39-93-35 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Reumatología 510217716 |
| 2. Datos del asesor | 2. Datos del asesor (es) |
| Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s) | Pérez Cristóbal Mario Camargo Coronel Adolfo |
| 3. Datos de la tesis | 3. Datos de la Tesis |
| Título: No. de páginas Año: | Supervivencia del injerto renal en pacientes mexicanos con nefropatía lúpica: experiencia de un hospital de tercer nivel de atención 33 2011 |

AGRADECIMIENTOS

“.... se depende siempre de mucha gente diferente. Cada uno lleva consigo la marca de las lecciones de otras tantas personas.”

Gonzaquinha

A Dios.

Un agradecimiento especial es destinado a mi Familia, por el apoyo y cariño que siempre me ofrecen. Por sus consejos y dedicación, responsables de mi vocación universitaria, que marcaron una parte fundamental en mi evolución como persona y médico. Que cedieron el tiempo que les pertenecía para que alcanzaré mis objetivos

A mis asesores Dr. Mario Pérez Cristóbal y Dr. Adolfo Camargo Coronel por asumir la dirección de esta tesis, por su invaluable ayuda y asesoría en cada paso de este trabajo, por sus consejos y orientaciones, y prestarme toda la ayuda necesaria para su consecución.

Al Dr. Cancino y la Dra. Ibarra, del departamento de trasplante renal, por su apoyo y las facilidades brindadas para realizar este estudio.

A mis profesores: Dra. Leonor Barile Fabris, Dra. Margarita Portela Hernández, Dr. Francisco Jiménez Balderas, Dr. Adolfo Camargo Coronel, Dr. Mario Pérez Cristóbal, Dr. Ramiro Hernández Vásquez, Dr. Miguel Ángel Vásquez, que compartieron conmigo sus conocimientos.

A mis compañeros residentes: Katia Ramírez Santillán, María Fernanda Hernández Cabrera, Esteban Meza Zempoaltecatl, Raúl Pizano Mosqueda y Omar Guerrero Soto, por ser unos excelentes amigos, con quienes he compartido muchos momentos que siempre llevare en mi pensamiento, por sus conocimientos y apoyo que me brindaron, que me han enriquecido como médico y persona. Gracias por recordarme que hay personas muy valiosas.

A mis pacientes: Objetivo principal de nuestra profesión, que su reconocimiento es el mejor incentivo para nuestra práctica profesional.

A mis amigos, por compartir conmigo sus conocimientos y enseñarme a ser un investigador, un buscador de la verdad en la ciencia, al servicio del hombre, a trabajar con humildad, reconociendo mis errores, aprendiendo de ellos y apoyándome en los consejos y el trabajo de los demás..... a amar mi profesión.

ÍNDICE

| CONTENIDO | PÁGINA |
|--------------------------------------|---------------|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Antecedentes | 3 |
| 3. Justificación | 11 |
| 4. Planteamiento del problema | 13 |
| 5. Objetivos | 14 |
| 6. Material y métodos | 15 |
| 7. Resultados | 19 |
| 8. Discusión | 25 |
| 9. Conclusiones | 28 |
| 10. Referencias | 29 |

RESUMEN

TÍTULO: “Supervivencia del injerto renal en pacientes mexicanos con nefropatía lúpica: experiencia de un hospital de tercer nivel de atención”

Tesis que presenta: Dr. Gabriel Jose Horta Baas para obtener el diploma en la Especialidad de Reumatología.

Asesores: Dr. Mario Pérez Cristóbal, Dr. Adolfo Camargo Coronel.

Departamento de Reumatología. UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

ANTECEDENTES: La enfermedad renal terminal secundaria a nefritis lúpica se presenta entre 1-4% de los pacientes, los cuales requieren terapia de sustitución renal. En el pasado, el lupus eritematoso sistémico (LES), era considerado como una contraindicación para el trasplante renal debido a la alta probabilidad de recurrencia de la enfermedad y a la alta morbilidad; esta opinión cambio a partir de 1975 cuando el Advisory Committee to the Renal Transplantation Registry of the American College of Surgeons (ACS) y el National Institute of Health (NIH) concluyeron que el trasplante renal en el lupus era exitoso y con resultados similares a los obtenidos con las causas más frecuentes de enfermedad renal terminal. Desde entonces, diversos estudios han mostrado que las tasas de supervivencia del injerto en los pacientes con LES a 5 y 15 años y es comparable con los pacientes sin LES, mientras que otros estudios han informado una peor supervivencia del injerto en los pacientes con LES. Por lo que hasta ahora el pronóstico a largo plazo de los receptores de trasplante renal y la tasa de recurrencia de nefritis lúpica son todavía objeto de controversia

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS: La insuficiencia renal crónica terminal es una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES, dado que la mayoría de los pacientes que desarrollan esta enfermedad son pacientes jóvenes, el trasplante se ha considerado como la mejor forma de terapia de reemplazo renal. Hasta principios de los años setenta los pacientes con lupus no eran considerados para realización de trasplante renal, por la idea de recidiva de la nefropatía renal en el injerto y la consecuente pérdida del mismo. Sin embargo, se han realizado diversos estudios en pacientes con trasplante renal en algunos se han demostrado que la supervivencia del injerto y del paciente no difiere de los pacientes con trasplante debido a otras causas de insuficiencia renal, que la actividad lúpica disminuye posterior al diagnóstico de insuficiencia renal terminal, una minoría de los pacientes con postrasplante renal desarrollan manifestaciones extra renales del LES y que la recidiva de nefropatía lúpica en el injerto es baja. Así mismo, con la introducción de nuevos agentes inmunosupresores se ha incrementado la supervivencia del injerto y del paciente. El objetivo del estudio fue comparar la supervivencia del injerto en los pacientes trasplantados por nefropatía lúpica vs otras causas de insuficiencia renal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de casos y controles. Se incluyeron todos los pacientes con insuficiencia renal terminal que hayan recibido trasplante renal por nefropatía lúpica en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1975 y el 31 de mayo de 2010. Se comparó con un grupo control en relación 2:1, pareados por género, edad y fecha del trasplante. Se excluyeron a los pacientes con diabetes o trasplantados por otra enfermedad autoinmune.

RESULTADOS: Se incluyeron 9 pacientes. De los pacientes incluidos en el grupo de trasplante renal por nefropatía lúpica el 66.3% fueron mujeres. La procedencia del injerto fue en el 100% de donador vivo relacionado. El seguimiento pos-trasplante fue de 80.11 ± 70.57 (mediana 41 meses; rango 12-210 meses). En dos pacientes se presentó pérdida del injerto, siendo las causas: rechazo vascular agudo con trombosis de la vena renal y nefropatía crónica del injerto y nefritis intersticial secundaria a infección virus BK. La

supervivencia en los pacientes con LES vs grupo control al año, 5 y 10 años fue de 89% vs 94%, 68% vs 80%, 65% vs 66%, respectivamente. En el análisis de supervivencia no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones estudiadas ($p=0.835$). La presencia de nefritis lúpica en el injerto renal se documentó en 1 paciente (14.3%). Dentro de las variables relacionadas a pérdida del injerto renal se encontró que la presencia de evento trombótico previo al trasplante ($p=0.047$), la trombosis de la vena renal ($p=0.047$) y el tiempo de isquemia caliente ($p=0.031$) fueron factores estadísticamente significativos. No se encontró diferencia en el número de haplotipos compartidos, el tipo o tiempo de terapia de sustitución renal previo al trasplante, tiempo de isquemia fría o el tratamiento inmunosupresor empleado.

CONCLUSIONES: La supervivencia del injerto renal en pacientes con insuficiencia renal secundaria a nefropatía lúpica no difiere de las otras causas de insuficiencia renal. La frecuencia de nefritis lúpica en el injerto renal es baja. El antecedente de eventos trombóticos constituye un factor de riesgo para pérdida del injerto renal, y en el protocolo del trasplante renal debe ser valorado la presencia de cualquier trombofilia.

INTRODUCCIÓN

Enfermedad Renal en el Lupus Eritematoso Sistémico

La nefropatía lúpica es considerada dentro de las complicaciones graves del LES y se presenta aproximadamente en el 60 a 80% de los casos, constituyendo una causa importante de morbilidad. De estos pacientes entre el 5 al 20% la nefropatía progresa a enfermedad renal terminal (ERT) durante los primeros 10 años de diagnóstico de la nefropatía lúpica. En Estados Unidos la ERT secundaria a nefropatía lúpica representa el 1-3% de los pacientes con ERT.

La ERT se caracteriza por una menor actividad clínica y serológica del LES. La hipercitocitemia de la uremia se da por la acumulación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) y citocinas anti-inflamatorias (IL-10) por una disminución en la eliminación renal y/o una alta producción inducida por toxinas urémicas, estrés oxidativo, comorbilidades y sobrecarga de volumen; además la uremia está asociada con un estado de inmunosupresión debido a su impacto sobre las células inmunocompetentes. La proliferación de células T está disminuida en la uremia². La uremia y la disfunción inmune derivada de ésta pueden ser responsables de tales remisiones clínicas. Por lo tanto en pacientes con NL en fase terminal renal tratados con diálisis es prudente reducir o retirar la inmunosupresión siempre y cuando no presente actividad lúpica extra renal que requiera tratamiento.

En la insuficiencia renal terminal hay una reducción importante, irreversible e incompatible con la vida de la filtración glomerular a menos que se inicie terapia con diálisis o trasplante renal. El requerimiento de diálisis en las formas graves de NL no necesariamente indica que se ha progresado a una enfermedad renal terminal, ya que en

el 10 al 28% de los pacientes que desarrollan insuficiencia renal que requiere diálisis recuperan la función renal y suspenden la diálisis, especialmente en pacientes con diagnóstico reciente de LES que presentan un deterioro rápido de la función renal².

La mayoría de los pacientes que progresan a enfermedad renal terminal presentan un deterioro lento y progresivo durante un periodo de varios años. En el daño renal intervienen mecanismo inmunológicos y no inmunológicos (hiperperfusión de los glomérulos por hiperglucemia, hipertensión arterial sistémica, drogas nefrotóxicas, proteinuria, hiperlipidemia).

Entre el 1 y 4% de los pacientes que requieren diálisis a largo plazo o trasplante renal son pacientes con LES. En pacientes con múltiples comorbilidades y una historia de síndrome de anticuerpos antifosfolípido, la hemodiálisis o diálisis peritoneal podrían ser formas más apropiadas de terapia de reemplazo renal. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes con LES son jóvenes, el trasplante renal ha sido considerado como la mejor forma de terapia de reemplazo renal.

Dentro de los estudios realizados en nuestro país, se encuentra el realizado por Cew y colaboradores, quienes estudiaron de manera retrospectiva a los pacientes con trasplante renal en los pacientes con LES en el periodo comprendido entre enero de 1967 y marzo de 1997, incluyó 23 pacientes con LES y 46 controles (excluyeron a pacientes con nefropatía diabética), en este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de supervivencia del injerto entre ambas poblaciones (74% vs 83%, long rank 0.11), la supervivencia de los pacientes no difirió entre ambos grupos. En este estudio el único factor de riesgo asociado a la disminución de la supervivencia del trasplante fue la presencia de algún episodio de trombosis venosa o arterial después de la realización del trasplante³.

La recurrencia de la nefritis lúpica en el injerto renal se considera rara, y se considera

entre el 1 y 4% de los casos. Sin embargo varios estudios han reportado una incidencia mayor de nefritis lúpica en el postrasplante. Hay varias razones para este rango amplio de incidencia reportada: el número pequeño de pacientes incluidos en algunos estudios con una estimación imprecisa de la tasa de recurrencia, nefritis lúpica diagnosticada hasta 13 años después de trasplante, así la tasa de recurrencia puede ser subestimada si no se realizó el seguimiento suficiente; la definición de recurrencia varía entre los diferentes estudios, el diagnóstico definitivo de recurrencia de nefritis lúpica requiere diagnóstico histopatológico, el cual no siempre es llevado a cabo (generalmente son realizadas por indicación clínica: incremento de la creatinina sérica, proteinuria o hematuria). El diagnóstico definitivo requiere la realización de inmunofluorescencia, microscopía electrónica y de microscopía de luz, las cuales no siempre son llevadas a cabo. Estas limitaciones y dificultades prácticas hacen cuestionable determinar con precisión la incidencia verdadera de la recaída de nefritis lúpica⁴.

Norby y cols⁵. reportaron en una cohorte de 41 pacientes noruegos una tasa de recurrencia del 54%, en 3 de estos pacientes la biopsia fue realizada por indicación médica y en 38 fueron por protocolo, en la mayoría los casos fueron subclínicos y característicamente clase I (n=10), II (n=7) y V (n=2) de la OMS. Únicamente 3 pacientes desarrollaron una nefropatía proliferativa. La proteinuria fue mayor en los pacientes con recurrencia (p=0.038), y constituye un marcador sugerente de recurrencia clínica de glomerulonefritis después del trasplante. Los factores que se relacionaron con la recurrencia fueron: anticoagulante lúpico (p=0.033), injerto de donador vivo (p=0.049).

Con los estudios en los cuales se realizaron biopsias de seguimiento por protocolo y no por indicación clínica la incidencia de nefritis lúpica es mayor, sin embargo, normalmente son formas leves. A partir de estos informes se ha cuestionado ¿qué tan importante es desde el punto de vista clínico estas recurrencias? Usualmente desde el punto de vista

histológico estas recurrencias son usualmente no graves, generalmente tipo II y III de la Clasificación de la OMS. La presentación de formas de recurrencia histológica leve en la mayoría de los casos de nefritis lúpica recurrente podría explicar por qué en la mayoría de los estudios realizados han sido incapaces de detectar un efecto estadísticamente significativo en la supervivencia del injerto⁴. La ocurrencia de nefritis lúpica no presagia un pobre pronóstico en la supervivencia del paciente⁶. Contreras et al⁷. reportaron que los principales factores asociados a la recurrencia de la NL son: raza negra no hispana, mujer y edad menor de 33 años; así mismo aunque la NL incrementa el riesgo de pérdida del injerto, la NL grave es poco común, y contribuye en menor número que los episodios de rechazo de injerto en la pérdida del mismo.

La prevención de la recurrencia de la NL inicia con la selección apropiada de los candidatos a trasplante. Es recomendable que este procedimiento sea realizado durante un periodo de remisión clínica e inmunológica para evitar el riesgo de recurrencia⁸. Algunos autores han sugerido que antes del trasplante, los pacientes con lupus deberían recibir un periodo arbitrario de diálisis, con el fin de reducir la actividad lúpica. La efectividad de esta estrategia aún no ha sido determinada exactamente. Así mismo, una duración prolongada del periodo de diálisis se ha asociado con peor resultado en la supervivencia del injerto. El tratamiento con hemodiálisis se ha reportado comparable entre pacientes con o sin LES. A diferencia de los pacientes con Diálisis Peritoneal, en los cuales se ha reportado una mayor frecuencia de procesos infecciosos y un incremento de la tasa de mortalidad.

Con respecto a la procedencia del injerto se han comparado sus resultados si es de donador vivo o de un donador cadavérico. A partir de los resultados obtenidos de la base de datos del United States Renal Data System (USRDS) y United Network of Organ Sharing (UNOS) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la

supervivencia del injerto entre los pacientes con lupus y sin lupus después del trasplante renal de donador vivo o cadavérico. Indicando que la supervivencia del injerto y del paciente es más o menos comparable a pacientes con otras causas de insuficiencia renal, aunque esto no está totalmente confirmado especialmente en trasplantes de donador cadavérico, donde un análisis del seguimiento de estos pacientes encontró que el trasplante de donador cadavérico tiene peor pronóstico⁹. Existe una menor discrepancia en los trasplantes de donador vivo, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con lupus y sin lupus. En un estudio de la Universidad de Wisconsin que comparan la procedencia del injerto se encontró una mayor supervivencia en los de donador vivo (89% vs 41%, $p=0.003$)¹⁰.

Los medicamentos inmunosupresores han cambiado en los últimos 30 años: la azatioprina fue introducida en la década de los 60's, ciclosporina en los 80's. A partir de la década de los noventa se introdujeron nuevos medicamentos inmunosupresores para pacientes con trasplante renal, incluyendo el uso de anticuerpos para la terapia de inducción (timoglobulina o antagonistas del receptor de la interleucina 2), tacrolimus y mofetil micofenolato, que han mejorado los desenlaces del injerto. La azatioprina ha demostrado un efecto benéfico al reducir la tasa de recurrencia de la nefritis lúpica (89% vs 68% en la tiempo pre-ciclosporina)^{8,10}. El uso de nuevas drogas inmunosupresoras han determinado una disminución del rechazo agudo y un aumento de la sobrevida del injerto. Aunque el tratamiento inmunosupresor óptimo postrasplante no ha sido establecido, el mofetil micofenolato debería formar parte del tratamiento empleado por su utilidad reportada en el tratamiento de inducción a la remisión y en el mantenimiento de la nefritis lúpica⁴, y por el posible efecto en la supervivencia del injerto y del paciente⁶.

La presencia de anticuerpos anticardiolipina o síndrome antifosfolípido (SAAF) debe ser evaluada, ya que el aumento en el riesgo de presentar microangiopatía trombótica en

el injerto ó de trombosis del mismo. Stone y cols. Reportaron¹⁰ que 15 de 25 paciente con anticuerpos antifosfolípidos presentes sufrieron eventos clínicos asociados al SAAF, en comparación con sólo 5 pacientes sin estos anticuerpos ($p < 0.0001$). Aún se desconoce si los pacientes con anticuerpos antifosfolípido presentes deberían ser anticoagulados dentro del periodo peri y/o postrasplante, ya que la anticoagulación postoperatorio puede incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

En la tabla 1 se resumen los principales estudios realizados en el trasplante renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico

| Tabla 1. Estudios realizados en pacientes con trasplante renal debido a nefropatía lúpica | | | | |
|--|---|---|-------------|---|
| Autor | Tipo de estudio | Pacientes | Seguimiento | Comentarios |
| Ounissi ⁸ (2009) | Reporte de casos | N= 4 | 42.5 meses | 1 presentó pérdida del injerto. 3 pacientes tenían anticuerpos antifosfolípidos ninguno presentó cuadro trombótico. 2 pacientes presentaron recaída del LES |
| Burgos ⁶ (2009) | Cohorte | N= 177 80% mujeres; 65% Africano-Americanos | 30 años | Recurrencia de nefritis lúpica 11.3% (60% lesiones mesangiales), pérdida del injerto 39% y 20% fallecieron (69%: infección, enfermedad cardiovascular, 31% causa desconocida, ninguna muerte se asoció a LES). La raza afroamericana fue asociada con un menor periodo en el tiempo de presentación de recurrencia de nefritis lúpica (RR: 4.63, IC95%: 1.29-16.65) y muerte (RR: 2.47 IC95%: 0.91-6.71). Recurrencia de nefritis lúpica y el rechazo crónico del injerto se encontraron como factores de riesgo de pérdida del injerto (RR 2.48 IC95%: 1.09-5.6. RR2.72 IC95%:1.55-4.78, respectivamente) |
| Chelamcharla ⁹ (2007) | Estudio retrospectivo base USRDS y UNOS | N= 2886, 82% mujeres, 35% afro-americanos | 4.7 años | Pacientes con LES peor pronóstico en la supervivencia del injerto comparado con pacientes diabéticos (RR 1.09, p<0.05) y supervivencia del receptor (RR 1.19, p <0.05). Menor supervivencia del injerto y del paciente de trasplante de donador cadavérico en pacientes con LES en comparación con los pacientes sin LES (RR1.14, p=0.002 y RR 1.3, p=0.001, respectivamente), En los pacientes que recibieron trasplante de donador vivo no se encontró diferencia entre pacientes con LES y sin LES. |
| Yu ¹¹ (2008) | Retrospectivo | N= 23, 78.3% mujeres | 10 años | No diferencia en la supervivencia del paciente y del injerto en pacientes con LES en comparación con controles (95.2% vs 90.7% y 57.7% vs 66.3%, respectivamente). No se documentaron casos de recaída de nefritis lúpica. Los pacientes con LES presentaron una menor frecuencia de rechazo agudo (20.4% vs 29.8%, p <0.05), Tasas infección fueron similares (39.1% vs 51%, p=0.427). |
| Lionaky ¹² (2008) | Casos-Controles | N=26. 91% caucásicos | 10 años | La tasa de supervivencia del injerto en fue menor en pacientes con LES que los controles al año (88% vs 92%), 5 años, (67% 92%) y 10 años (38% vs 84% p=0.004). La supervivencia de los pacientes en el grupo de lupus no difirió de la de los controles. La supervivencia en el grupo de lupus fue de 92% a 1 año, 77% a los 5 años y 77% a los 10 años frente a 96%, 92% y 92% (P = 0.26). La nefropatía crónica del injerto fue la principal causa de pérdida del injerto. LN recurrente fue detectada en dos pacientes, 1 presentó pérdida del injerto. Pacientes con LES en comparación con los controles tuvieron tasas significativamente más altas de hipertensión, enfermedades cardiovasculares, infecciones y neoplasias malignas. |

| Tabla 1 (continuación). Estudios realizados en pacientes con trasplante renal debido a nefropatía lúpica | | | | |
|---|-------------------|-----------|-------------|--|
| Autor | Tipo de estudio | Pacientes | Seguimiento | Comentarios |
| Azevedo ¹³ (1998) | Casos y controles | N=45 | | Sin diferencia en los episodios de rechazo agudo, causas de mortalidad o de pérdida del injerto. Las tasas de supervivencia de los pacientes con LES en comparación con los controles al año y 5 años fue de 97.7% vs 95.4% y 91.1% vs 87%, respectivamente; la tasa de supervivencia del injerto fue 93.1% vs 99.8% al año y 80.7% vs 70.2% a los 5 años. Sin diferencia en las tasas de infección, requerimientos de inmunosupresión. Recurrencia del LES en 1 paciente. Dos pacientes presentaron recurrencia de la NL que condicionó pérdida del injerto. |
| Ghafari ¹⁴ (2008) | Casos y controles | N =23 | | Sin diferencia entre pacientes con LES y controles en la supervivencia a 10 años (83% vs 85%, p=0.62) y supervivencia del injerto (73% vs 69%, p=0.36). Se presentó un mayor número de complicaciones trombóticas en pacientes con LES 81.4% vs 5%, (p<0.05). Recurrencia de nefritis fue del 1.4%, sin producir pérdida del injerto. |
| Bunnapradist ¹ (2006) | Casos y controles | N= 1 959 | | Pacientes con trasplante renal de origen cadavérico presentaron tasas similares de supervivencia al año (94.4 vs 94.3%), y 5 años (85.2% vs 82.1%); de supervivencia del injerto al año (88.6% vs 88.7%) y 5 años (67.8% vs 67%) en comparación con controles. Pacientes con trasplante renal de donador vivo presentaron una mayor tasa de supervivencia al año (98.5% vs 97.6%), y 5 años (92.1% vs 89.9%); de supervivencia del injerto al año (94.2% vs 93.6%) y 5 años (77.6% vs 79%) en comparación con controles. Riesgo de fallo del injerto fue menor para trasplante renal de donador cadavérico con mofetil micofenolato (Pérdida del injerto a 5 años 29.6% vs 40.2%, p <0.0001), no se encontró diferencias en los pacientes con trasplante renal de donador vivo. Los factores asociados con mayor tasa de supervivencia del paciente y el injerto fueron: mujer, edad menor de 20 años y uso de mofetil micofenolato. El riesgo de rechazo agudo fue mayor en pacientes con trasplante de donador vivo (RR 1.185 IC95% 1.003-1.339) |

JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia renal crónica terminal es una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES, dado que la mayoría de los pacientes que desarrollan esta enfermedad son pacientes jóvenes, el trasplante se ha considerado como la mejor forma de terapia de reemplazo renal^{15,16}. Hasta principios de los años setenta los pacientes con lupus no eran considerados para realización de trasplante renal, por la idea de recidiva de la nefropatía renal en el injerto y la consecuente pérdida del mismo. Sin embargo, se han realizado diversos estudios en pacientes con trasplante renal en algunos se han demostrado que la supervivencia del injerto y del paciente no difiere de los pacientes con trasplante debido a otras causas de insuficiencia renal, que la actividad lúpica disminuye posterior al diagnóstico de insuficiencia renal terminal, una minoría de los pacientes con postrasplante renal desarrollan manifestaciones extra renales del LES y que la recidiva de nefropatía lúpica en el injerto es baja. Así mismo, con la introducción de nuevos agentes inmunosupresores se ha incrementado la supervivencia del injerto y del paciente.

La prevalencia del LES en la población general se encuentra entre 4 y 250 casos por cada 100 000 habitantes, sin embargo estas estadísticas varían alrededor del mundo, con una mayor incidencia en la población hispana y afroamericana; los sujetos pertenecientes a estos grupos suelen presentar una enfermedad de curso más grave, y se considera un factor de mal pronóstico. Varios estudios han demostrado que algunas características sociodemográficas como la: etnia, género, edad, ingresos, educación y el acceso a los servicios de salud son variables importantes para los desenlaces en el LES. Así mismo la actividad de la enfermedad, el daño a órgano blanco, infección y el tratamiento son

factores que influyen en el pronóstico¹⁷. Aún existe controversia en cuanto a la evolución postrasplante en el LES, lo que obliga a la búsqueda de factores potencialmente condicionantes de deterioro funcional renal en este grupo de pacientes, con el fin de lograr la modificación de los mismos si es posible, y la selección del mejor momento para realización del trasplante.

Existen pocos estudios sobre los resultados del trasplante renal en nuestra población, los realizados en otros países se han asociado a un pronóstico muy variable. Por lo cual se pretende describir los resultados obtenidos en pacientes mexicanos que han recibido trasplante renal secundaria a nefropatía lúpica, y compararlos con controles que incluirán a pacientes trasplantados renales por otras patologías diferentes al LES, para identificar las diferencias en la evolución de la supervivencia del trasplante y los factores asociados a la evolución del mismo comparada entre los dos grupos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad renal terminal secundaria a nefritis lúpica se presenta entre 1-4% de los pacientes, los cuales requieren terapia de sustitución renal. El trasplante renal es considerado como la terapia de sustitución renal más adecuada en los pacientes con enfermedad renal terminal. En el pasado, el lupus eritematoso sistémico (LES), era considerado como una contraindicación para el trasplante renal debido a la alta probabilidad de recurrencia de la enfermedad y a la alta morbilidad¹; esta opinión cambio a partir de 1975 cuando el Advisory Committe to the Renal Transplantation Registry of the American College of Surgeons (ACS) y el National Institute of Health (NIH) concluyeron que el trasplante renal en el lupus era exitoso y con resultados similares a los obtenidos con las causas más frecuentes de enfermedad renal terminal. Desde entonces, diversos estudios han mostrado que las tasas de supervivencia del injerto en los pacientes con LES a 5 y 15 años y es comparable con los pacientes sin LES, mientras que otros estudios han informado una peor supervivencia del injerto en los pacientes con LES. Por lo que hasta ahora el pronóstico a largo plazo de los receptores de trasplante renal y la tasa de recurrencia de nefritis lúpica son todavía objeto de controversia.

Por lo señalado anteriormente se plantea la siguiente pregunta de investigación:
¿Existe diferencia en la supervivencia del injerto renal en los pacientes con LES y los pacientes con trasplante debido a otras causas de falla renal terminal?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la supervivencia del injerto en los pacientes trasplantados por nefropatía lúpica con otras causas de insuficiencia renal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los factores asociados con pérdida del injerto renal
2. Determinar la frecuencia de recurrencia de actividad de la NL lúpica en los casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio:

Retrospectivo de casos y controles.

Población y Muestra

Se incluyeron a pacientes con insuficiencia renal terminal que hayan recibido trasplante renal por NL del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1975 y el 31 de mayo de 2010. Todos pacientes cumplieron los criterios del ACR para diagnóstico de LES. Se parearon por género, edad y fecha del trasplante en número de 2 a 1, con pacientes trasplantados de riñón por causas diferentes a nefritis lúpica.

Inclusión:

- Pacientes con trasplante renal por IRT secundaria a NL. En los que se cuente con el seguimiento documentado en el expediente clínico.

No inclusión:

- Pacientes con diabetes o trasplantados por otra enfermedad autoinmune diferente al LES.

Eliminación:

- Pacientes con falta de información en los expedientes.

Procedimiento

Se revisó el expediente clínico de los pacientes trasplantados desde el 1º de enero de 1975 hasta mayo de 2010. De cada paciente se recabaron las siguientes variables al momento del trasplante: edad, género, antecedentes de eventos trombóticos antes del trasplante, clasificación histológica de la nefropatía lúpica de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, tiempo del diagnóstico de LES al inicio de la terapia de diálisis, tiempo de estancia en diálisis, tipo de injerto empleado (donador vivo relacionado o cadavérico), el número de haplotipos compartidos con el donador y el número y tipo de inmunosupresor utilizado.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se empleó prueba t y U de Mann Whitney para la comparación de variables continuas entre los 2 grupos, prueba de chi cuadrada para la comparación de proporciones. Para comparar la supervivencia del injerto y del paciente se empleó el análisis de sobrevivencia de Kaplan-Meier con prueba de long-rank.

Presentación de la información

Los datos son presentados con estadística descriptiva y presentados en tablas y gráficas. Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS® Versión: 11.0.

Aspectos Éticos

Dado que se pretende explorar algunos aspectos de la vida personal del paciente, se someterá protocolo a juicio del comité de investigación del departamento de enseñanza para su aprobación ó realización de las correcciones que se consideren pertinentes. Al

tratarse de una investigación sin riesgo (estudio documental retrospectivo por medio de revisión de expedientes clínicos, sin modificación de ninguna de las variables empleadas), y de acuerdo al artículo 17 y 23 de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, no será necesaria la obtención de consentimiento informado por escrito.

Definición de variables

Enfermedad renal Crónica. De acuerdo a las guías establecidas por la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) la enfermedad renal crónica se define: Daño estructural y/o funcional del riñón por un periodo = 3 meses

Tiempo de diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico. Duración desde el momento que el paciente cumplió criterios de clasificación del ACR hasta el momento del trasplante.

Tiempo de diálisis previa al trasplante. Duración desde el inicio de la terapia de sustitución renal hasta el momento del trasplante.

Tipo de terapia de sustitución renal empleada. Sera de acuerdo a si el paciente requirió tratamiento sustitutivo de la función renal en la modalidad de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Procedencia del injerto. Sera de acuerdo si el injerto procede de un donador vivo relacionado o de un donador cadavérico.

Número de haplotipos compartidos por el donador. Haplotipo se define como la constitución del gen de un cromosoma individual. Un haplotipo (del griego haploos = simple) es una combinación de alelos ligados a múltiples loci que se transmiten juntos. Haplotipo se define como conjunto de genes que determinan un cierto fenotipo. Los antígenos de histocompatibilidad que codifican estos genes se conocen genéricamente como HLA y sus principales loci se denominan HLA - A, -B, -C, -DR, -DP, -DQ y -DZ. Estos sitios codifican series alelomorfos de antígenos localizados en la membrana celular

de la mayoría de las células nucleadas del organismo. En la especie humana cuya reproducción es abierta y dado que la forma de herencia de los genes del Complejo de Histocompatibilidad principal es autosómica codominante, la probabilidad de que dos individuos no gemelos homocigotos compartan los mismos antígenos HLA es casi nula; sin embargo, la dotación de antígenos HLA en un cromosoma paterno (haplotipo) suele heredarse como una unidad completa, lo que asegura que, en general, el producto hereda de sus dos padres una de sólo cuatro combinaciones posibles y cada uno de sus hermanos tiene 1/4 posibilidades de heredar la misma combinación de antígenos HLA.

Esquema de inmunosupresión empleado. Un inmunosupresor es una sustancia química que produce la inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato, con el objetivo de prevenir el rechazo de un órgano trasplantado o el tratamiento de la enfermedad autoinmune. Entre los inmunosupresores más destacados se encuentran los glucocorticoides, la Ciclofosfamida, la Azatioprina, Mofetil Micofenolato, Ciclosporina, Clorambucil, Tacrolimus y Rapamicina.

Episodios de Trombosis. Es la formación de un coágulo o trombo que obstruye la vena o arteria renal, conduciendo a una reducción de la irrigación renal.

Episodios de rechazo agudo. El rechazo agudo al injerto renal es definido como un deterioro agudo de su función asociado a cambios patológicos específicos en el órgano, provocados por un proceso de respuesta inmunológica¹⁸.

Recurrencia nefropatía lúpica. Basada en la presencia de depósitos inmunes en la biopsia renal y/o demostración de cuerpos electrodensos en la microscopia electrónica. Clasificada de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Fin del seguimiento. Definido por la ocurrencia de pérdida del injerto (necesidad de diálisis, creatinina > 5 mg/dL en 2 ocasiones), pérdida del paciente o muerte.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron 13 trasplantes renales en pacientes con LES, de los cuales se incluyeron 9 pacientes en el estudio, 2 pacientes fueron excluidos por falta de expediente clínico y un paciente por datos incompletos en el expediente. En la tabla 1 se muestran las características de la población estudiada. De los pacientes incluidos en el grupo de trasplante renal por nefropatía lúpica 6/9 fueron mujeres (66.7%). La edad media al momento del diagnóstico de LES fue 18.62 ± 4.53 años (mediana 26 años; rango de 11-24 años), la edad media al inicio de Insuficiencia renal terminal fue de 24.63 ± 9.59 años (mediana 20 años; rango 16-45 años), el tiempo de evolución entre el diagnóstico de nefritis lúpica e IRC fue de 75.43 ± 82.62 meses (mediana 34 meses; rango 2 a 240 meses), el tiempo de evolución entre el diagnóstico de LES y la fecha del trasplante fue de 72 ± 44.45 meses (mediana 52 meses; rango 32-144 meses). El tipo histológico de nefropatía lúpica se documentó en 2 pacientes (22.2%) previo al trasplante: 1 paciente con glomerulonefritis (GMN) tipo IV y un paciente con GMN tipo V de la clasificación de la OMS. Por el comportamiento clínico a 7 pacientes se les consideró GMN tipo IV OMS (77.8%) y 2 pacientes con GMN tipo V (22.2%). La terapia de sustitución renal más frecuentemente empleada fue diálisis peritoneal (44.4%), seguido de la combinación de diálisis peritoneal seguido de hemodiálisis (33.3%) en un paciente no se empleó tratamiento de sustitución renal previa al trasplante, el tiempo en diálisis fue 21.56 ± 20.96 meses (mediana 23 meses; rango 0-72 meses). La procedencia del injerto fue en el 100% de donador vivo relacionado. En ningún paciente se documentó el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado. El seguimiento pos-trasplante fue de 80.11 ± 70.57 (mediana 41 meses; rango 12-210 meses). En dos pacientes se presentó pérdida del injerto, siendo las causas: una paciente se presentó rechazo vascular agudo

con trombosis de la vena renal, la cual tenía antecedente previo de trombosis venosa profunda previa, con determinación anticuerpos antifosfolípidos negativos y recibió anticoagulación perioperatoria; y el otro paciente nefropatía crónica del injerto y nefritis intersticial secundaria a infección virus BK. Como tratamiento inmunosupresor siempre se empleó la combinación de prednisona con 1 ó 2 inmunosupresores, la combinación más frecuentemente empleada fue la de prednisona (PDN) más azatioprina (AZA) más ciclosporina A (CsA). En 1 paciente se empleó basiliximab y en 1 paciente daclizumab como tratamiento de inducción inmunosupresión. En 1 paciente (11.1%) se encontró recaída de LES a nivel renal, con diagnóstico histopatológico de nefritis lúpica clase IV con lesiones activas y crónicas que requirió el empleo de pulsos de metilprednisolona e incremento de la dosis de inmunosupresores, con remisión de la actividad y sin pérdida del injerto renal. Una paciente del grupo de LES falleció por sepsis secundaria a un proceso infeccioso. En la tabla 3 se resumen los desenlaces de los pacientes con trasplante renal secundario a nefropatía lúpica.

La selección del grupo control se realizó al azar, pareados por género y fecha de trasplante. En 1 paciente se realizó pareamiento por edad, ya que se contaba con pacientes de las mismas edades que cumplieron los criterios de inclusión para el mismo, en el resto de los pacientes se seleccionó a los pacientes con edad más próxima al del paciente y que cumplieran los criterios de inclusión. Las características de la población incluida en el grupo control se muestran en la tabla 2. La causa más frecuente de insuficiencia renal terminal fue no determinada (idiopática) en el 72.2% de los pacientes, seguida hipoplasia renal (16.7%), GMN membrano-proliferativa (5.6%) y GMN en el 1%. El seguimiento fue de 82.28 ± 53.6 meses (mediana 90.5; rango 15-172 meses), tiempo durante el cual se presentó 5 pérdidas del injerto renal (27.8%), siendo la causa más frecuente la nefropatía crónica del injerto con infección del virus BK (4 de 5 pacientes) y un

paciente presento rechazo agudo del injerto. Se presentó 1 caso de trombosis venosa profunda en el postrasplante. Dos pacientes (11.2%) recibieron la como tratamiento inmunosupresor la combinación de PDN + 1 inmunosupresor (1 paciente con AZA y otro con CsA), dos paciente recibieron tratamiento de inducción inmunosupresora (1 con daclizumab y 1 con basiliximab), la terapia de mantenimiento más frecuente fue la PDN + AZA + CsA (33.3%), seguida de la combinación de PDN + MMF + Tacrolimus (27.8%). En la tabla 2 se muestra la comparación entre las variables de los receptores de trasplante renal con LES vs controles.

| Tabla 2. Características clínico demográficas de la población estudiada | | | |
|--|---------------------------|----------------------|--------------------|
| | Pacientes con LES | Grupo control | Valor p |
| Edad al momento del trasplante (años; media, d.s.) | 26.78 ± 8,62 (20-47 años) | 27.06 ± 7.59 (20-47) | 0.980 ^a |
| Mujeres (n; %) | 6 (66.7%) | 12 (66.7%) | 0.672 ^c |
| Causa de insuficiencia renal | | | |
| GMN lúpica clase IV | 7 (77.8%) | | |
| GMN lúpica clase V | 2 (22.2%) | | |
| GMN idiopática | | 13 (72.2%) | |
| GMN membranosa | | 1 (5.6%) | |
| GMN membranoproliferativa | | 1 (5.6%) | |
| Hipoplasia renal | | 3 (16.7%) | |
| Anticuerpos antifosfolípidos | | | |
| Presente | 0 | 0 | |
| Negativos | 5 (55.4%) | 0 | |
| No documentados | 4 (44.4%) | 18 (100%) | |
| Comórbidos | | | |
| Hipertensión arterial | 5 (55.6%) | 17 (94.4%) | 0.079 ^b |
| HTA + Dislipidemia | 1 (11.1%) | 0 | |
| HTA + Hipertrofia ventrículo derecho | 1 (11.1%) | 1 (5.6%) | |
| HTA + hipotiroidismo + hiperparatiroidismo | 1 (11.1%) | 0 | |
| Trombosis venosa profunda pretrasplante | 1 (11.1%) | 0 | |
| Terapia de sustitución renal | | | |
| No | 1 (11.1%) | 2 (11.1%) | 0.756 ^b |
| Hemodiálisis | 1 (11.1%) | 4 (22.9%) | |
| Diálisis peritoneal | 4 (44.4%) | 9 (50%) | |
| DP + HD | 3 (33.3%) | 3 (16.7%) | |
| Tipo de injerto | | | |
| DVR | 9 (100%) | 17 (94.4%) | |
| Cadavérico | 0 | 1 (5.6%) | |
| Tiempo de diálisis previa al trasplante (meses) | 21.56 ± 20.96 (0-72) | 21.82 ± 14.38 (0-60) | 0.433 ^a |
| HLA compartidos | | | |
| 0 | 1 (11.1%) | 1 (5.6%) | 0.382 ^b |
| 1 | 3 (33.3%) | 2 (11.1%) | |
| 2 | 1 (11.1%) | 7 (38.9%) | |
| ≥ 3 | 4 (44.4%) | 7 (38.9%) | |

| Tratamiento inmunosupresor | | | |
|---|------------------------|------------------------|--------------------|
| PDN + AZA + CsA | 4 (44.4%) | 6 (33.3%) | 0.702 ^b |
| Daclizumab + MMF + PDN + CsA | 1 (11.1%) | 1 (5.6%) | |
| Basiliximab + MPD | 1 (11.1%) | 0 | |
| PDN + MMF+Tacrolimus | 3 (33.3%) | 5 (27.8%) | |
| PDN + AZA | 0 | 1 (5.6%) | |
| PDN+CsA | 0 | 1 (5.6%) | |
| PDN+AZA+Sirulimus | 0 | 1 (5.6%) | |
| Basiliximab+tacrolimus+PDF+MMF | 0 | 1 (5.6%) | |
| Causa de pérdida del injerto | | | |
| Nefropatía crónica del injerto + infección virus BK | 1 (11.1%) | 4 (22.4%) | 0.155 ^b |
| Rechazo agudo | 0 | 1 (5.6%) | |
| Nefritis lúpica | 0 | 0 | |
| Trombosis renal | 1 (11.1%) | 0 | |
| Trombosis en el postrasplante | 2 (22.2%) | 1 (5.6%) | |
| Rechazo agudo del injerto | 2 (22.2%) | 1 (5.6%) | 0.152 ^b |
| Disfunción del injerto | 3 (33.3%) | 12 (66.7%) | 0.191 ^b |
| Pérdida del injerto | 2 (22.2%) | 5 (27.8%) | 0.756 ^b |
| Tiempo de isquemia caliente (minutos) | 3.14 ± 1.46 (2 - 6) | 3.24 ± 0.75 (2 - 5) | 0.839 ^d |
| Tiempo de isquemia fría (minutos) | 115 ± 47.87 (60-200) | 87.53 ± 28.54 (45-148) | 0.094 ^d |
| Tiempo supervivencia del injerto (meses) | 72 ± 1.84 (1 - 210) | 80.78 ± 54.81 (6-168) | 0.625 ^d |
| Tiempo de seguimiento (meses) | 80.11 ± 70.57 (12-210) | 82.28 ± 53.6 (15-172) | 0.662 ^d |
| Creatinina al final del seguimiento (mg/dl) | 4.85 ± 6.49 (1-16.6) | 3.46 ± 3.9 (0.9 - 14) | 0.978 ^a |
| Defunción | 1 (11.1%) | 0 | 0.169 ^b |

^aU de Man Whitney. ^bChi cuadro de Pearson. ^cPrueba exacta de Fisher. ^dPrueba t de muestras independientes

La supervivencia en los pacientes con LES vs Sin LES al año, 5 y 10 años fue de 89% vs 94%, 68% vs 80%, 65% vs 66%, respectivamente. En el gráfico 1 se presenta el análisis de supervivencia del injerto renal a 210 meses de seguimiento en pacientes con LES, en comparación con el grupo control. En el análisis de log rank no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones estudiadas (p=0.835).

Gráfico 1. Análisis de supervivencia del injerto renal en pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES) vs pacientes con trasplante renal sin LES

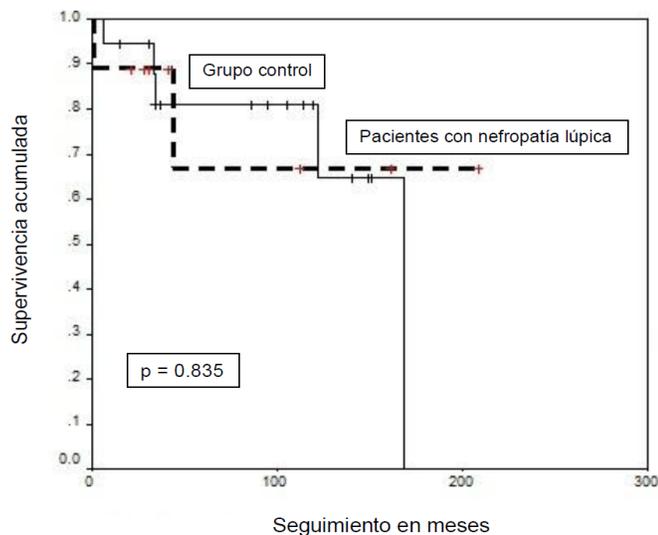


Tabla 3. Desenlace del trasplante renal en pacientes con LES

| Número | Género | Edad al trasplante | Terapia sustitución renal | Tipo de injerto | Año del trasplante | Tratamiento inmunosupresor posterior al trasplante | Actividad de LES posterior al trasplante | Disfunción del injerto | Biopsia del injerto | Resultado de la biopsia | Pérdida del injerto |
|--------|--------|--------------------|---------------------------|-----------------|--------------------|--|--|------------------------|---------------------|--|---------------------|
| 1 | F | 47 | N | DV | 1993 | PDN + AZA + CsA | N | N | N | | N |
| 2 | F | 29 | DP | DV | 1998 | PDN + AZA + CsA | S | S | N | Nefropatía lúpica clase IV OMS | N |
| 3 | M | 21 | DP + HD | DV | 2002 | Daclizumab + MMF + CsA + PDN | N | S | S | Nefropatía crónica injerto. Infección VK | S |
| 4 | F | 28 | DP | DV | 2002 | PDN + AZA + CsA | N | N | N | | N |
| 5 | F | 32 | DP | DV | 2003 | PDN + AZA + CsA | N | S | N | Nefropatía crónica del trasplante | N |
| 6 | M | 28 | DP | DV | 2008 | PDN +MMF + tacrolimus | N | N | N | | N |
| 7 | M | 27 | HD | DV | 2008 | PDN +MMF + tacrolimus | N | N | N | | N |
| 8 | F | 21 | DP + HD | DV | 2009 | PDN + MMF + tacrolimus | N | N | N | | N |
| 9 | F | 20 | DP + HD | DV | 2010 | Basiliximab + MPD | N | N | S | Rechazo agudo, trombosis renal | S |

En el análisis estadístico univariado la presencia de evento trombotico previo al trasplante ($p=0.047$) así como la trombosis de la vena renal ($p=0.047$) y el tiempo de isquemia caliente ($p=0.031$) fueron factores estadísticamente significativos para la pérdida del injerto. No se encontró diferencia en el número de haplotipos compartidos, el tipo o tiempo de terapia de sustitución renal previo al trasplante, tiempo de isquemia fría ó el tratamiento inmunosupresor empleado (ver tabla 4).

| Tabla 4. Características pacientes con LES con rechazo vs sin rechazo del trasplante | | | |
|---|---------------------|-------------------------|--------------------|
| | Pérdida del injerto | Sin pérdida del injerto | |
| Edad al momento del trasplante (años; media, d.s.) | 20.5 ± 5.65 | 28.57± 9.07 | 0.138 ^a |
| Mujeres (n; %) | 1 (50%) | 5 (71.4%) | 0.571 ^b |
| Comportamiento clínico | | | |
| GMN lúpica clase IV | 2 (100%) | 5 (71.4%) | |
| GMN lúpica clase V | 0 | 2 (28.6%) | |
| Trombosis venosa profunda pretrasplante | 1 (50%) | 0 | 0.047 ^b |
| Terapia de sustitución renal | | | |
| No | 0 | 1 (14.3%) | 0.162 ^b |
| Hemodiálisis | 0 | 1 (14.3%) | |
| Diálisis peritoneal | 0 | 4 (57.1%) | |
| DP + HD | 2 (100%) | 1 (14.3%) | |
| Tipo de injerto | | | |
| DVR | 2 (100%) | 7 (100%) | |
| Tiempo de diálisis previa al trasplante (meses) | 23.5± 0.70 | 21±24.17 | 0.551 ^a |
| HLA compartidos | | | |
| 0 | 0 | 1 (14.3%) | 0.191 ^b |
| 1 | 0 | 3 (42.9%) | |
| 2 | 1 (50%) | 0 | |
| ≥ 3 | 1 (50%) | 3 (42.9%) | |
| Tratamiento inmunosupresor | | | |
| PDN + AZA + CsA | 0 | 4 (57.1%) | 0.088 ^b |
| Daclizumab + MMF + PDN + CsA | 1 (50%) | 0 | |
| Basiliximab + MPD | 1 (50%) | 0 | |
| PDN + MMF+Tacrolimus | 0 | 3 (42.9%) | |
| Trombosis en el postrasplante^o | 1 (50%) | 1 (14.3%) | 0.284 ^b |
| Trombosis vena renal | 1 (50%)* | 0 | 0.047 ^b |
| Rechazo agudo del injerto | 1 (50%)* | 1 (14.3%) | 0.346 ^b |
| Nefritis lúpica en el injerto | 0 | 1 (14.3%) | 0.571 ^b |
| Tiempo de isquemia caliente (minutos) | 5 ± 1.41 | 2.86±0.9 | 0.031 ^d |
| Tiempo de isquemia fría (minutos) | 150 ± 70.71 | 100.7±29.78 | 0.153 ^d |

*El resultado histopatológico del injerto fue de rechazo agudo del injerto con trombosis vena renal

^o Trombosis venosa profunda extremidades inferiores.

^aU de Mann Whitney. ^bChi cuadro de Pearson. ^dPrueba t de muestras independientes

DISCUSIÓN

El presente estudio presenta los resultados en el trasplante renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico comparado con muestra de pacientes con trasplante renal por otras patologías. Considerando el trasplante renal el tratamiento de elección para insuficiencia renal crónica, aún existe controversia sobre lo adecuado del trasplante renal en LES.

En la muestra estudiada se encontró una menor supervivencia en los primeros 5 años en comparación con el grupo control: 89% vs 94% al año y 68% vs 80% a los 5 años. Lo cual concuerda con los datos reportados con Lionaky (2008) en un estudio caso y controles en población griega en trasplante renal durante el periodo de 1985 a 2005 donde la supervivencia del injerto fue menor en los pacientes con LES que los controles al año (88 vs 92%) y a los 5 años (67% vs 92%) y 10 años (38% vs 84%). Se encontró una supervivencia a 5 años menor a la reportada a Chew y cols (1998) en un grupo de 25 pacientes mexicanos con trasplante renal en LES (68% vs 74%). Con una supervivencia menor a la reportada por Azevedo (1998) en un grupo de 45 pacientes de Brasil con una supervivencia del injerto renal en pacientes con LES vs controles al año de 93.1% vs 99.8% al año y 80.7% vs 70.2 % a los 5 años.

La supervivencia del injerto fue muy similar a la de los controles (65% vs 66%), al igual que lo reportado por Ghafari y cols. (2008) que reportaron una supervivencia del injerto (83 vs 85%, $p=0.62$).

No se contó con ningún paciente con trasplante renal con donador cadavérico, en los cuales en los reportes tiene una menor supervivencia del injerto.

La recurrencia de nefritis lúpica se encontró en el 14.3% de los pacientes y no condujo a la pérdida del injerto, que requirió el incremento de la dosis de glucocorticoides y el

incremento de la dosis de los inmunosupresores para la remisión de la actividad. La incidencia es mayor a la reportada en series por indicación clínica en las cuales se ha documentado una recurrencia entre el 1-4% y menor a la reportada en estudios de biopsia por protocolo en la cual se ha documentado una incidencia de hasta el 35%.

En concordancia con la mayoría de los estudios previos^{3,14}, se encontró que los episodios de trombosis previas al trasplante, así como la trombosis de la vena renal como factores de riesgo para pérdida del injerto. En el paciente con trombosis venosa profunda previa al trasplante renal los anticuerpos antifosfolípidos fueron negativos en 3 determinaciones diferentes. En la paciente con trombosis de la vena renal igualmente fueron negativas las determinaciones de anticuerpos antifosfolípidos y no presentaba antecedentes de morbilidad obstétrica. En la muestra estudiada ningún paciente tenía síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado, sin embargo en el 44% de la muestra no se encontraba con la determinación documentada en el expediente (ninguno presentó episodios trombóticos). Se encontró que un mayor tiempo de isquemia caliente (5 ± 1.41 vs 2.86 ± 0.9) fue un factor predisponente para pérdida del injerto renal.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la terapia de mantenimiento inmunosupresora y la supervivencia del injerto renal. La azatioprina ha demostrado un efecto benéfico al reducir la tasa de recurrencia de la nefritis lúpica (89% vs 68% en la tiempo pre-ciclosporina)^{8,10}. La terapia inmunosupresora actual de mantenimiento en receptores de trasplante renal consiste en la administración de un inhibidor de calcineurina, un agente antiproliferativo como adyuvante y glucocorticoides. La adición de terapia de inducción con anticuerpos mono o policlonales proveen un mayor grado de inmunosupresión y su empleo adquiere gran relevancia en pacientes con mayor riesgo inmunológico¹⁹. En los dos pacientes que presentaron pérdida del injerto se

emplearon como terapia de inducción estos anticuerpos como terapia de rescate en el episodio agudo.

Durante el seguimiento únicamente se documentó una defunción en una paciente con LES atribuida a sepsis secundaria a proceso infeccioso, no se documentó ningún fallecimiento en el grupo control.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el pequeño número de pacientes incluidos y el hecho de ser retrospectivo, lo cual limitó la obtención de algunos datos como el tiempo de inactividad del LES y el SLEDAI previo, ya que no se contó con los elementos necesarios para la ponderación de la actividad de la enfermedad, y a mayoría de los pacientes fueron referidos únicamente para protocolo de trasplante renal y con inactividad de la enfermedad. Sin embargo, se ha documentado seguimiento de pacientes de hasta 17 años, y los resultados encontrados concuerdan con los estudios previos.

CONCLUSIONES

- La supervivencia del injerto renal en pacientes con insuficiencia renal secundaria a nefropatía lúpica no difiere de las otras causas de insuficiencia renal.
- La frecuencia de nefritis lúpica en el injerto renal es baja.
- El antecedente de eventos trombóticos constituye factor de riesgo para pérdida del injerto renal, y en el protocolo del trasplante renal debe ser valorado la presencia de alguna trombofilia.

REFERENCIAS

1. Bunnapradist S, Chung P, Peng A, Hong A, Chung P, Lee B. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: Analysis of the Organ Procurement and Trasplantation Network database. *Transplantation* 2006; 82: 612-618.
2. González-Naranjo L, Vásquez M, Ramírez-Gómez L Enfermedad renal terminal en lupus eritematoso sistémico. *Rev Col Reumatol* 2009; 16 (2): 167-182.
3. Chew A, Soltero L, Dina E, Álvarez E, Alberú J, et al. Sobrevida del injerto renal en pacientes con lupus eritematoso generalizado. *Rev Inv Clin* 2002; 54 (1): 21-28.
4. Weng F, Goral S. Recurrence of lupus nephritis after renal transplantation: if we loo for it, will we find it?. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2005; 1 (2): 62-3.
5. Norby G, Strom E, Midtvedt K, Hartmann A, Gilboe I, Leivestad T, et al. Recurrent lupus after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1484-1487.
6. Burgos P, Perkins E, Pons-Ethel G, Kendrick S, Liu J, Kendrick W, et al. Risk factors and impact of recurrence lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus undergoing renal transplantation. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2757-2766.
7. Contreras G, Matiazzi A, Guerra G, Ortega L, Tozman E, Li H. Recurrence of lupus Nephritis after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1200-1207.
8. Ounissi M, Abderrahim E, Hedri H, Sfaxi M, Fayala H, Turki S, et al. Kidney trasplantation during autoimmune diseases. *Trasplantation proceedings* 2009; 41:2781-2783.

9. Chelamcharla M, Javaid B, Caird C, Goldfarb-Rumyantzev A. The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Trasplant* 2007;22; 3623-3630.
10. Rietveld A, Berden J. Renal replacement therapy in lupus nephritis. *Nephrol Dial Trasplant* 2008; 23: 3056-3060.
11. Yu T, Chen Y, Lan J, Cheng C, Chan C, Wu M, et al. Renal outcome and evolution of disease activity in Chinese lupus patients after renal transplantation. *Lupus* 2008; 17: 687-694
12. Lionaki S, Kapitsinou P, Iniotaki A, Kostakis A, Moutsopoulos H, Boletis J. Kidney transplantation in lupus patients: a case-control study from a single centre. *Lupus* 2008; 17: 670-675.
13. Azevedo L, Romao J, Malheiros D, Balthazar L, Lanhez L, Sabbaga E. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. A case control study of 45 patients. *Nephrol Dial Trasplant* 1998; 13: 2894-2898.
14. Ghafari A, Eternadi J, Ardalan M. Renal transplantation in patients with lupus nephritis: A single center experience. *Transplantation proceedings* 2008; 40: 143-4.
15. Grimber P. Kidney transplantation is a safe therapeutic tool in systemic lupus erythematosus. *Trasplantation* 1998; 66 (8): 1000-1003.
16. Alarcon D. Kidney transplantation is a safe therapeutic tool in systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental Rheumatology* 2000; 18 (2): 185-6.
17. Pons- Ethel B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa A. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1 214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine* 2004; 83:1-1

18. Pérez-Rodríguez A, Mármol A, Pérez de Prado J, Herrera M, Parodis Y, Molina S.
La biopsia en el trasplante renal. Análisis de los resultados en 5 años de trabajo en el instituto de nefrología. Rev Cubana Med 2005; 55
19. Alberú J, Mancilla-Urrea E. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. Rev Inv Clin 2005; 57: 213-224.