



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SURESTE DEL DISTRITO FEDERAL**



TITULO:

ANÁLISIS DE SOBREVIDA DEL INJERTO EN RECEPTORES DE SEGUNDO TRASPLANTE RENAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Protocolo de Estudio para Obtener el Grado de Especialista en Medicina (Nefrólogo).

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Nicolás Marcelo Ramos Rocha (nmramosr@gmail.com).
Residente de Nefrología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México. Teléfono Móvil 5530386791.

TUTOR:

Dr. Rogelio Iván Silva Rueda (roivsiru81@hotmail.com)
Médico Adscrito a la Unidad de Trasplantes, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México. Teléfono Móvil: 5515885441.



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.

**DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EM SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDAD CMN SIGLOXXI**

**DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS
NEFROLOGO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDAD CMN SIGLOXXI**

**DR. ROGELIO IVÁN SILVA RUEDA
NEFROLOGO
MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE TRASPLANTES
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDAD CMN SIGLOXXI**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres les agradezco por amarme aún en los momentos más difíciles.

A Marisol Cabrera Aguilera por llenar mi vida de amor.

A mi familia, maestros y amigos por hacer esta etapa de mi vida inolvidable más
llevadera.

ÍNDICE

	Página
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	16
OBJETIVOS.....	17
HIPÓTESIS.....	17
PACIENTES Y MÉTODOS	18
DISEÑO DE ESTUDIO.....	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
ASPECTOS ETICOS.....	20
RESULTADOS.....	21
CONCLUSIONES.....	29
DISCUSIÓN.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	32

Resumen.

ANÁLISIS DE SOBREVIDA DEL INJERTO EN RECEPTORES DE SEGUNDO TRASPLANTE RENAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

INTRODUCCION.

El trasplante renal es el mejor tratamiento de la IRC en comparación con la diálisis, puesto que restaura las funciones realizadas por el riñón, mejora la supervivencia del enfermo y la calidad de vida. A pesar de los avances en las terapias inmunosupresoras la sobrevida del injerto a largo plazo aún está comprometida. Así, después de tres años de seguimiento, hasta un 30% de los receptores de trasplante renal habrán perdido el injerto. Las causas de las pérdidas se pueden dividir en pérdidas precoces (rechazo agudo, falla en la técnica quirúrgica y la poca viabilidad del órgano trasplantado). Cuando la pérdida es tardía, las principales causas son: la nefropatía crónica del injerto y la muerte con injerto funcional. La elección de un receptor para un segundo trasplante plantea un dilema ético. Su realización puede tener implicaciones positivas, pero por otra parte se restan órganos a aquellos receptores que esperan un primer trasplante, contraviniendo con el principio de justicia. El fallo del injerto renal determina la necesidad de comenzar nuevamente el tratamiento con diálisis. En Europa, el número de enfermos con fallo de injerto que reiniciaron diálisis en 1995 fue del 4%. Similares porcentajes, aproximadamente 4.8% se han publicado referidos al 2004 en Estados Unidos.

Word no encontró ninguna entrada para la tabla de contenido.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio de Cohorte retrospectivo. Se realizaron 597 trasplantes renales de manera consecutiva de enero de 2006 a diciembre de 2011 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se revisará el expediente clínico de los pacientes que recibieron trasplante renal desde el primero de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2011 y se incluirán en nuestro análisis solo a los pacientes receptores de segundo trasplante renal. La sobrevida del injerto se analizará con el método de Kaplan-Meier. El análisis con el método de regresión de Cox, para identificar los factores asociados a la pérdida del injerto. El análisis estadístico se realizará con el programa STATA versión 11.1. Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

PALABRAS CLAVE.

Sobrevida del injerto, segundo trasplante, trasplante renal.

1. Datos del Alumno	
Apellido Paterno	Ramos
Apellido Materno	Rocha
Nombres	Nicolás Marcelo
Teléfono	55-3038-6791
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad en Nefrología
No de Cuenta	
2. Datos del Asesor	
Apellido Paterno	Silva
Apellido Materno	Rueda
Nombres	Rogelio Iván
3. Datos de la Tesis	
Título	Análisis de Sobrevida del Injerto en Receptores de Segundo Trasplante Renal en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
No de Paginas	34
Año	2014
NUMERO DE REGISTRO	R-2014-3601-28

INTRODUCCIÓN

Un Trasplante Renal (TR) funcionante es el mejor tratamiento de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en comparación con la diálisis, puesto que restaura las funciones realizadas por los riñones, mejora la supervivencia del enfermo y la calidad de vida^{1,2}. No obstante, no es un tratamiento definitivo y es importante constatar que, a pesar del desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores, de la mejora en los cuidados generales de los enfermos, de la nueva generación de antibióticos y la disponibilidad de fármacos antivirales, la supervivencia del injerto a largo plazo no ha mejorado significativamente. Así, después de tres años de seguimiento, un 30% de los receptores de un TR habrán perdido el injerto, y la pérdida continuará a razón de un 2-4% anual. Las causas de las pérdidas si se producen precozmente son el rechazo agudo, los fallos técnicos y la no viabilidad del órgano trasplantado. Cuando la pérdida se produce tardíamente, las causas son la nefropatía crónica del injerto y la muerte con injerto funcionante. La pérdida de función del injerto renal es una causa importante de admisión para tratamiento con diálisis. También es una de las causas del aumento de las listas de espera. Como en el caso de la insuficiencia renal por enfermedad de los riñones nativos, tras el fallo de uno o más injertos, el TR sigue siendo el mejor tratamiento de estos enfermos, salvo que la situación clínica del enfermo no lo aconseje^{2,3}. La elección de un receptor para un segundo trasplante plantea un dilema ético. Su realización puede tener implicaciones positivas en cuanto a la supervivencia y la calidad de vida del receptor, pero, por otra parte, se restan órganos a aquellos receptores que están esperando su primer trasplante, contraviniendo el principio de igualdad de oportunidades. Quizás por este motivo y por la ampliación de los criterios de aceptación de enfermos, el porcentaje de retrasplantes ha permanecido estabilizado⁴.

LISTA DE ESPERA Y PORCENTAJE DE RETRASPLANTES

El fallo del injerto trasplantado determina la necesidad de recomenzar el tratamiento con diálisis para mantener al enfermo vivo. En la actualidad, es una causa importante de admisión para tratamiento con diálisis. En Europa, el número de enfermos con fallo del injerto que recomenzaron tratamiento con diálisis en 1995 fue el 4% del total de los admitidos⁵. Similares porcentajes, un 4,8%, se han publicado referidos al 2004 en los Estados Unidos (EUA)⁶. En el Hospital Ramón y Cajal, el 10,9% de los enfermos admitidos para tratamiento con diálisis en 2006 procedían del programa de trasplante. Algunos enfermos que han perdido un primer injerto son candidatos a un nuevo trasplante, por lo que su inclusión aumentará las listas de espera. El porcentaje de enfermos incluidos en listas de espera es variable. Según datos de centros aislados y registros americanos^{2,3}, entre el 40 y el 70% de los enfermos que han perdido un injerto renal son incluidos en lista para un segundo trasplante. Las causas de exclusión fundamentales son la situación clínica y la propia decisión del enfermo. Entre estos enfermos incluidos en lista, el porcentaje de trasplantados es variable y depende de muchos factores no suficientemente conocidos, entre los que estarían incluidos la edad, el sexo, la raza, la duración del primer injerto y los niveles de anticuerpos frente a un panel de células (PRA). La raza condiciona la probabilidad de repetir el trasplante en países como los EUA, en que los afroamericanos y los de otras razas no caucásicas tenían un 53 y un 38%, respectivamente, menos probabilidades de repetir un trasplante. Registros de la European Dialysis and Trasplant Asociation (EDTA) muestran que entre 1984 y 1993 el 5% de trasplantes realizados correspondían a retrasplantes⁷. En los EUA, durante el mismo período, el 13% de los trasplantes se realizaron a enfermos que habían perdido un injerto, pero los enfermos que esperaban un retrasplante constituían el 25-30% de los enfermos en lista². En Francia, entre 1989 y 1999, el 13,3% de los trasplantes eran retrasplantes, pero el 42% de los enfermos en lista de espera eran candidatos a un segundo trasplante⁸. A pesar del incremento del número de trasplantes, el porcentaje de enfermos admitidos para retrasplante ha cambiado poco en la última década. Según datos de la Organ Procurement and Trasplantation Network

(OPTN), en el año 2005, entre el 10 y el 13% de los trasplantes realizados fueron retrasplantes, siendo el grupo de edad entre 18 y 49 años el que presentaba el mayor porcentaje de segundos o terceros trasplantes⁹. La supervivencia es más pronunciada en el grupo de 18 a 59 años de edad. El grupo de más de 60 años, constituye casi el 12% de fracaso del injerto, contribuyendo a solo con 4% de los retrasplantados. Los pacientes más jóvenes (<18 años) constituye la mayor fracción de retrasplantados (13%) y de falla de injerto (7%).¹⁰

CARACTERÍSTICAS DE LOS ENFERMOS QUE HAN PERDIDO UN INJERTO

Los enfermos con disfunción del injerto en estadios avanzados de Enfermedad Renal Crónica (ERC) se caracterizan por tener un seguimiento por médicos experimentados en el cuidado de la IRC, por lo que deberían tener una buena información acerca de las modalidades de diálisis y del tiempo de realización del acceso para la diálisis, y un tratamiento adecuado de las enfermedades asociadas. Cuando se comparan con la población que comienza diálisis, los enfermos que han perdido un injerto suelen ser más jóvenes, predominan los varones y tienen una menor comorbilidad. El tiempo medio de duración del injerto funcionando es muy variable según las series, pero en general suele ser de algunos años. Al analizar parámetros de cuidado, los niveles de hemoglobina, el uso de eritropoyetina, los niveles de albúmina y el filtrado glomerular al comenzar el tratamiento con diálisis, no se encuentran diferencias o son algo peores que las de los enfermos de la población general incluidos en diálisis^{11, 12}.

En caso de una pérdida precoz, el primer injerto tendrá efectos sobre el enfermo en función de las condiciones en que se haya producido la pérdida. Si ésta se produjo por una complicación técnica en los días inmediatos al trasplante, el enfermo habrá sufrido los efectos de la cirugía del trasplante y de la nefrectomía, más el impacto psicológico correspondiente por la oportunidad perdida. En caso de que la pérdida haya sido por rechazo agudo tras un plazo más o menos prolongado de ausencia de función, además de los efectos anteriores, se habrá sometido al enfermo a una inmunosupresión intensa, con las consiguientes complicaciones en cuanto a alteraciones metabólicas, toxicidad hematológica, infecciones, etc. Cuando la pérdida es tardía por nefropatía crónica del injerto o recidiva de enfermedad primaria, la inmunosupresión crónica y sus efectos secundarios, así como la situación de fallo renal, van a determinar el aumento del riesgo cardiovascular. Por otra parte, la pérdida del injerto por causa inmunológica es una causa importante de sensibilización y se acompaña de producción de anticuerpos frente a un PRA. El grado de sensibilización se correlaciona de forma directa con el grado de compatibilidades en los Antígenos Leucocitario Humano (HLA) -A, -B (clase I) en el trasplante previo. Al igual que ocurre en el primer trasplante, la incidencia de rechazo aumenta en relación con el aumento del PRA. Se ha señalado que los enfermos hipersensibilizados retrasplantados tienen un mayor riesgo de presentar episodios de rechazo que los receptores de un primer injerto hiperinmunizados, lo que sugiere la existencia de algún otro mecanismo, además de los anticuerpos preformados, que aumenta la incidencia de rechazo⁴.

Como consecuencia de lo expuesto previamente, un porcentaje variable de candidatos a un segundo trasplante están sensibilizados^{8,9,13}. Estos enfermos tienen una gran dificultad de obtener un órgano, ya que la prueba cruzada (PC) va a ser sistemáticamente positiva, lo que en el mejor de los casos conlleva que el tiempo de espera para un nuevo trasplante sea muy largo o, por el contrario, que no se trasplanten nunca. La única forma de poder ser trasplantados es mediante programas nacionales o regionales que les den prioridad o reduciendo la alosensibilización HLA⁴.

SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Criterios no inmunológicos

En el segundo trasplante, los criterios no inmunológicos a aplicar deben ser en su mayor parte semejantes al primer trasplante. Los injertos deben ajustarse al receptor de acuerdo con la edad, la masa corporal, la situación clínica del enfermo y el tiempo de espera. En los registros, no existe diferencia con el primer injerto en cuanto al porcentaje de utilización de donantes idóneos o de donantes llamados subóptimos. La aceptación de un receptor para un nuevo trasplante cuando el primero se perdió por incumplimiento terapéutico ha sido ampliamente debatida. Los datos de los que se dispone no sostienen la exclusión de estos enfermos⁴.

Criterios inmunológicos

La elección de los receptores se realizará de acuerdo con la compatibilidad del grupo sanguíneo ABO. Se pueden repetir las incompatibilidades del sistema HLA siempre y cuando los receptores no hayan desarrollado anticuerpos específicos a los antígenos HLA clase I o antígenos HLA clase II compartidos por ambos donantes¹². En algunos centros, se recomienda la utilización de órganos que compartan cuatro antígenos HLA, sobre todo en aquellos receptores con niveles elevados de PRA⁸. La prueba cruzada tanto reciente como histórica debe ser negativa. Una prueba cruzada a células B, sin reactividad anticélulas T del donante, no debe considerarse una contraindicación al trasplante.

Actualmente sabemos que los injertos con cero incompatibilidades HLA ABDR han demostrado una supervivencia proyectada a 20 años del 40% frente al 13% calculado en el caso de existir seis incompatibilidades¹⁴. Además, la distribución de órganos según criterios de compatibilidad desde la creación de organizaciones como la United Network for Organ Sharing (UNOS) ha permitido documentar una mejoría en la supervivencia del injerto a 5 años del 30% y 35% para primeros y segundos trasplantes respectivamente¹⁵.

En los pacientes retrasplantados, un correcto tipaje para los haplotipos A y B permite mejorar la supervivencia en un 10% y en hasta un 19% en sucesivos trasplantes¹⁶. Esta diferencia es notoria desde los 3 meses a los 3 años¹⁷. Incluso la incompatibilidad HLA-A, cuyo efecto sobre el primer trasplante parece ser muy reducida¹⁸, adquiere mayor relevancia en el reinjerto dado que el rechazo de un trasplante previo puede incrementar la inmunogenicidad de dichos antígenos¹⁹. La supervivencia de primer y segundo injertos mejoran también según lo hace la compatibilidad DR^{17,20,21}, hecho más claro aún en los retrasplantes, grupo en el que la supervivencia se modifica en función de cada categoría DR²². La peor sobrevida se advierte cuando los Antígeno (Ag) compartidos son de clase I y II^{19,23}, de modo que a los dos años existe una diferencia del 32% entre los segundos injertos con 0 ó 6 incompatibilidades HLA-A-B-DR¹⁷, con una importancia relativa similar para cada uno de los locus.

Datos del Collaborative Transplant Study sobre 4292 pacientes retrasplantados en la era Ciclosporina A (CyA), también han demostrado que el impacto de la compatibilidad HLA es aún mayor en este grupo de receptores, especialmente cuando el primer injerto tuvo una duración inferior al año¹⁷.

Clásicamente se ha admitido que la reexposición antigénica induce una respuesta acelerada del receptor frente al siguiente injerto, es especial en los pacientes sensibilizados^{23,24}. Si los títulos de anticuerpos citotóxicos circulantes son bajos, dicha reexposición tan sólo tiene efecto adverso para el locus DR, circunstancia que parece indicar que la inmunización a un Ag DR no siempre se acompaña de producción de anticuerpos, o bien que dichos anticuerpos son más difíciles de detectar que los producidos frente a Ag clase I²³. No obstante, también ha sido demostrada la influencia negativa de la repetición de incompatibilidades clase I y II en pacientes no sensibilizados²⁵. El grupo Danés, en un estudio multicéntrico retrospectivo²⁶,

refiere además que dicha coincidencia implica un incremento significativo del riesgo de que el segundo injerto de cadáver nunca funciones (38% vs. 25% en el grupo control), reduciendo por tanto su supervivencia general a expensas del periodo evolutivo precoz. No obstante, no encuentran diferencias en la evolución a largo plazo. Los datos del Eurotransplant, obtenidos tras el análisis de 4463 retrasplantes desde 1982 a 1992 revelan la influencia negativa de la repetición de incompatibilidades cuando éstas son de clase II ²⁷.

Se ha debatido mucho acerca del método a utilizar en la realización de la prueba cruzada. La prueba convencional detecta aquellos anticuerpos anti-HLA capaces de fijar complemento. Se ha considerado que esta prueba puede ser poco sensible en la detección de grados mínimos de sensibilización. Por dicho motivo, se han desarrollado pruebas más sensibles, como son la técnica de la antiglobulina humana y la citometría de flujo. Esta última detecta anticuerpos citotóxicos que no son dependientes de complemento, y es la más sensible de las tres ²⁸. La significación de los anticuerpos detectados por la citometría de flujo viene determinada por la aparición de efectos sobre el injerto a corto plazo: mayor incidencia de función retrasada del injerto, rechazo agudo y mayores pérdidas de injertos por este motivo; y a largo plazo: menor supervivencia del injerto en los enfermos con una prueba cruzada convencional negativa y una prueba cruzada positiva por citometría de flujo ^{13,29}. Para algunos autores, hasta un 25% de las pruebas cruzadas convencionales negativas son positivas cuando se realiza mediante citometría de flujo.

Los autoanticuerpos son generalmente inmunoglobulinas de la clase M (IgM) que pueden producir una prueba cruzada positiva y que no contraindicarían el trasplante. La mejor forma de eliminar los autoanticuerpos es mediante la absorción con células autólogas que hacen desaparecer la positividad de la prueba. Alternativamente, se puede usar el ditiotreitól (DTT), que elimina los anticuerpos IgM ¹².

EVOLUCIÓN DEL INJERTO

Los enfermos que reciben un segundo injerto tienen, en algunas series, una mayor incidencia de función renal retrasada y una mayor necesidad de diálisis en el postrasplante inmediato que los receptores de un primer trasplante, por lo que el retrasplante se ha considerado un factor de riesgo de función retrasada del injerto. También se ha descrito un mayor porcentaje de injertos nunca funcionantes, que se ha atribuido a rechazo hiperagudo no diagnosticado, debido a la presencia de anticuerpos a los antígenos HLA no detectados por la prueba cruzada convencional. La incidencia de rechazo agudo es más elevada que en el primer trasplante. Las causas de pérdida del segundo injerto son similares a las del primero: nefropatía crónica del injerto, fallecimiento con injerto funcionante y rechazo agudo ⁸. La supervivencia del segundo trasplante ha sido variable según épocas y resultados publicados. En los años 90 mejoró y se aproximaba a los del primer injerto, las diferencias en la supervivencia del injerto entre el primer y el segundo trasplante descendieron desde el 10% en 1984 hasta el 1% en 1992 ¹². No obstante, estudios de registro más recientes han mostrado la reaparición de algunas diferencias. Así, la supervivencia para el primer y el segundo trasplante a uno, tres y cinco años, tanto para injerto de donante vivo como para injerto de donante cadáver, fue de un 5% peor para los retrasplantes ⁹. La falta de órganos para trasplante ha hecho que se hayan flexibilizado las exigencias requeridas para la donación de órganos. Se han utilizado órganos procedentes de donantes de más de 60 años o de 50-60 años con alguna de las siguientes características: fallecimiento por accidente cerebrovascular, creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl o historia de hipertensión arterial. Son los llamados en los Estados Unidos donantes con criterios ampliados. En España no suele haber límite de edad en la donación, aunque no se suelen utilizar órganos de donantes de más de 80 años. Los resultados del retrasplante con este tipo de injertos en cuanto a la supervivencia del injerto son inferiores a los de donantes convencionales ³⁰.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Se han descrito varios factores que influyen de una u otra forma en la supervivencia del trasplante. Estos factores dependen de las características del primer trasplante, del receptor, del donante y del órgano trasplantado^{11,31,32,33}.

La mayoría de autores están de acuerdo en que la supervivencia del primer injerto es un factor predictor importante de un trasplante posterior. Una supervivencia de un primer trasplante superior a seis meses o un año se asocia con una evolución más favorable de un trasplante, mientras que una pérdida precoz se asocia con una mala evolución. La supervivencia a largo plazo puede ser un marcador subrogado de una respuesta inmunológica baja, y una pérdida precoz indicaría una respuesta inmunológica fuerte. También la supervivencia del segundo injerto es más baja si el primero se perdió por rechazo en los primeros seis meses. Pero la supervivencia del segundo injerto es similar a la del primero cuando la causa de la pérdida es el rechazo tras más de seis meses o causas no inmunológicas¹⁶.

El efecto de la nefrectomía del injerto no funcionante en la supervivencia del trasplante es controvertida. Lair et al.³⁴, en un estudio de un centro, comparan la evolución del segundo trasplante según se haya realizado o no nefrectomía previa, y no encuentran que la presencia del injerto no funcionante *in situ* en el momento de un nuevo trasplante tenga algún efecto beneficioso en la supervivencia del injerto a 10 años. Tampoco encuentran diferencias en la incidencia de rechazo, en la función renal ni en las causas de pérdida del segundo injerto. Sin embargo, estos autores no refieren las complicaciones de la nefrectomía. Datos de registro han encontrado que la nefrectomía tras un fallo precoz del injerto se ha asociado con un riesgo menor de nuevo fallo del injerto, efecto que desaparecía después de censurar los enfermos que perdieron el injerto por fallecimiento. En caso de fallo tardío, la nefrectomía puede ser deletérea para la evolución del segundo injerto, y el efecto se mantiene incluso después de censurar los enfermos cuya causa de pérdida del injerto fue el fallecimiento^{17,35}. La extirpación de un injerto no funcionante se asocia con sensibilización fundamentalmente en los enfermos con un título de anticuerpos bajo antes del primer trasplante^{20,36}. Los injertos no funcionantes pueden retenerse *in situ* con una dosis mínima de inmunosupresión o, incluso, sin inmunosupresión, pero pueden estar implicados en el desarrollo y el mantenimiento de un estado inflamatorio crónico³⁷.

En el caso de los terceros y cuartos trasplantes se asocia además el hecho de ser pacientes, en general, con mayor deterioro físico y una mayor dificultad técnica derivada de la reutilización de campos quirúrgicos ya operados, a veces en varias ocasiones, lo que condiciona un mayor tiempo de revascularización³⁸. La ubicación del trasplante dependerá de factores como la ubicación previa de los injertos, existencia previa de trasplantectomía, otras complicaciones quirúrgicas previas, estado vascular del receptor e inclusive la propia preferencia del cirujano³⁹. Esta mayor dificultad técnica con un mayor tiempo de revascularización²⁴ suele conllevar en los terceros trasplantes un mayor retraso en la función inicial del injerto que en la serie de Langley⁴⁰ alcanzó un 63% de los terceros trasplantes. Así mismo la reutilización de fosas ilíacas para un nuevo injerto renal aumenta la incidencia de complicaciones quirúrgicas tanto vasculares como urológicas⁴¹. En general se describen complicaciones vasculares entre un 4 y 12% de los pacientes trasplantados las cuales son responsables de la pérdida del injerto entre el 6.5 y 17%^{42,43,44,45}; en nuestra serie de terceros y cuartos trasplantes ésta ascendieron a un 23% las cuales provocaron la pérdida del 13% de los injertos y 1 fallecimiento (2.5%), mientras que Badet y cols⁴⁶ en terceros trasplantes sólo refieren la pérdida de 1 injerto de 23 debido al 9% de complicaciones vasculares; la utilización de heparina a dosis bajas seguida de la administración profiláctica de ácido acetil salicílico o cumarínicos en pacientes que perdieron el injerto previo por trombosis parece igualar el riesgo

de la misma a la de los primeros trasplantes sin incrementar el de hemorragia^{47,48}. También se observa una mayor incidencia de linfocitos en los casos de terceros y cuartos trasplantes, 11.7%, frente a la de los primeros y segundos, 4.3-10%^{31,33-49}.

La influencia de la secuencia del tipo de donante en la evolución del retrasplante se ha analizado en algunos estudios. Si el segundo trasplante procede de un donante cadáver, la supervivencia no está influida por la procedencia del primer injerto, vivo o cadáver. Sin embargo, como la inmunización es más intensa con el trasplante de donante cadáver, se debe preferir el trasplante de donante vivo como primera opción¹². En caso de que el segundo trasplante proceda de un donante vivo, tampoco parece que se influyan por la procedencia del primer injerto; aunque los resultados sean inferiores a los del primer injerto, son mejores que los de donante cadáver⁷.

La presencia de aloanticuerpos contra los antígenos HLA en el suero de los receptores de un trasplante tiene un efecto negativo en la supervivencia del injerto¹⁶, y su presencia precede la aparición de rechazo agudo o crónico. Los enfermos que han rechazado previamente un injerto y están en espera de otro con frecuencia tienen anticuerpos circulantes en la sangre. Se ha postulado que la ausencia de estos anticuerpos se debe a la falta de sensibilidad en los métodos usados en su detección o a la absorción de éstos por el injerto. La utilización de pruebas más sensibles, como se ha indicado previamente, puede ayudar a una mejor selección de los candidatos. La mejoría en la supervivencia del segundo injerto observada en algunos centros se ha atribuido a la realización de la prueba cruzada mediante citometría de flujo, que evita la realización de trasplantes con anticuerpos IgG frente a los antígenos HLA de clase I dirigidos a los antígenos del donante^{12,13}. Sin embargo, hay otros estudios que no han observado diferencias en la supervivencia del injerto en relación con la técnica usada en la realización de la prueba cruzada⁵⁰.

Al igual que en el primer trasplante, la edad del donante es uno de los factores más importantes que influyen en la supervivencia del injerto, sobre todo a medio plazo¹⁷. Los órganos procedentes de donantes muy jóvenes (<16 años) o mayores de 35 tienen una peor supervivencia que aquellos procedentes de donantes de entre 17 y 35 años. La producción de orina en el primer día del trasplante y la necesidad de diálisis también son dos factores pronósticos importantes¹². La isquemia fría debe reducirse, ya que una isquemia fría prolongada más de 24 horas afecta los resultados a corto plazo, si bien no parece tener efecto a largo plazo¹⁸.

Algunos autores creen que una buena compatibilidad HLA-DR mejora la supervivencia, mientras que no tiene influencia la compatibilidad HLA-A, -B^{8,12,18}. Otros consideran que la compatibilidad HLA tiene una influencia escasa en la evolución, ya que la potente inmunosupresión de la que disponemos en la actualidad controla los posibles efectos negativos de una mala compatibilidad. La repetición de incompatibilidades tiene un efecto variable, mientras que en presencia de una prueba cruzada negativa la repetición de antígenos HLA de los locus A y B no influye negativamente en la supervivencia del injerto. La repetición de los antígenos del locus DR tiene un efecto negativo, por lo que se recomienda no repetirlos²³.

EVOLUCIÓN DEL ENFERMO

Como ya se ha dicho, el trasplante renal es el mejor tratamiento de la IRC. Consecuentemente, este principio deberá aplicarse también al retrasplante. Existen estudios comparativos entre los enfermos que pierden el injerto en los que se comparó la supervivencia de los enfermos según su situación: no incluidos en lista de trasplante, incluidos en lista y trasplantados de nuevo que lo demuestran. Ojo et al³ extrajeron del registro United States

Renal Data System (USRDS), los siguientes resultados: observaron 19.208 enfermos con pérdida del injerto que un nuevo trasplante reducía la mortalidad entre el 23 y el 45%, fundamentalmente en los enfermos en los que la diabetes tipo 1 había sido la causa de la IRC. Datos del registro canadiense han mostrado en 3.067 enfermos que el retrasplante redujo la mortalidad en un 50% respecto a los enfermos en diálisis después de ajustar entre otras variables por edad, sexo, raza, enfermedad renal primaria, tiempo en diálisis y tiempo entre el primer trasplante y el fallo del injerto. Al igual que en el estudio anterior, algunas poblaciones se beneficiaron más que otras. La mejoría de la supervivencia fue mayor para trasplantes de donante de vivo en comparación con los receptores de donante cadáver⁵¹. En el Hospital Ramón y Cajal, los resultados fueron: la supervivencia del enfermo fue similar en el grupo retrasplantado que en el grupo incluido en lista no retrasplantado⁴. El retrasplante con injerto procedente de donantes con criterios ampliados no parece mostrar beneficios en cuanto a la supervivencia del enfermo, aunque no hay que descartar otros, como la posible mejoría en la calidad de vida. A diferencia del retrasplante con injertos procedentes de donantes estándar, Miles et al.⁵² no encontraron diferencias en la supervivencia del enfermo entre los retrasplantados con riñones procedentes de donantes con criterios ampliados y la terapia convencional.

INMUNOSUPRESIÓN

Al ser el retrasplante de mayor riesgo inmunológico, y por consiguiente con mayor incidencia de rechazo que el primer trasplante, sería acertado considerar que el régimen inmunosupresor a administrar debería ser más potente que en el primer régimen inmunosupresor más adecuado. En la época de la ciclosporina, ésta se utilizaba en combinación con azatioprina y esteroides. Algunos autores recomendaban la utilización de globulina anti linfocito T humana de conejo (ALG) o Globulina Anti-Timocito (ATG) o anticuerpos monoclonales (OKT3), de manera sistemática a todos los enfermos durante los primeros 14 días postrasplante o solamente a aquéllos con función retrasada del injerto hasta que ésta se restablecía, o en el caso de que la pérdida del injerto previo se hubiese debido a rechazo agudo^{8,53,18}. Esta pauta con inducción con anticuerpos se asoció con una menor duración de la ausencia de función en el inmediato posoperatorio y mejor supervivencia del injerto a cinco años, que se atribuyó al posible descenso del efecto nefrotóxico de la ciclosporina en el postrasplante inmediato. La aparición del micofenolato mofetil, del tacrolimus y de la rapamicina, y su utilización en diversas combinaciones, ha descendido de forma drástica la incidencia de rechazo agudo. En la actualidad, los receptores de un segundo trasplante que no estén hiperinmunizados se tratan con los mismos protocolos terapéuticos que el primer trasplante. En los casos de enfermos inmunizados, sería recomendable la utilización de la combinación de tacrolimus con micofenolato mofetil o ácido micofenólico y esteroides, por ser la pauta de inmunosupresión más potente, posiblemente asociada a inducción con gammaglobulina antilinfocito o con anticuerpos monoclonales anti-CD-25.

El tratamiento de inducción con timoglobulina se ha descrito como eficaz al reducir la tasa de rechazo agudo del 64% al 38 %, para la supervivencia del injerto 1 al año mejorar 76% al 89 %, y aumentar la glomerular tasa de filtración en pacientes con presensibilizados con PRA >5%⁵⁴. Un pequeño estudio comparó basiliximab con timoglobulina, no se observaron diferencias significativas en ambos grupos, posiblemente debido al pequeño tamaño del estudio⁵⁵.

RETRASPLANTE EN RECEPTORES CON ENFERMEDADES RECURRENTE

Las glomerulonefritis están entre las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica, y estos enfermos tienen riesgo de recurrencia de su enfermedad original tras un trasplante renal. Este riesgo no está influido por la inmunosupresión por ciclosporina, pero aumenta con

el tiempo de supervivencia del injerto. La verdadera recurrencia de las glomerulonefritis no es muy bien conocida, puesto que no se realizan biopsias renales de forma rutinaria en todos receptores y, por tanto, la incidencia publicada está subestimada. Por otra parte, la incidencia y el impacto de la recurrencia varía entre los diferentes tipos de glomerulonefritis. Briganti et al.⁵⁶ han publicado, basándose en los resultados de biopsias de los riñones nativos y del injerto en 1.505 enfermos, que la recurrencia de la glomerulonefritis fue la tercera causa de pérdida del injerto tras 10 años de seguimiento. La recurrencia fue más frecuente entre los receptores con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y glomerulonefritis mesangiocapilar tipo I, pero no se pudo identificar ningún factor predictivo de recurrencia de los diferentes tipos de glomerulonefritis. Al igual que en el primer injerto, las glomerulonefritis pueden recurrir en el trasplante, y se ha descrito su presentación en el segundo injerto en receptores con glomeruloesclerosis focal y glomerulonefritis mesangiocapilar. Pardon et al.⁵⁷ observaron que la glomeruloesclerosis focal recurrió en tres enfermos que se trasplantaron. El tratamiento es el mismo que el recomendado en el primer injerto: control de la hipertensión arterial, de la proteinuria y de la hiperlipidemia⁵⁸. La recurrencia de las glomerulonefritis en el primer injerto no contraindica un segundo trasplante, pero debe considerarse la posibilidad de que esto ocurra.

Las enfermedades linfoproliferativas postrasplante (PTLD) son una complicación que puede poner en peligro la vida en los enfermos trasplantados. El riesgo de padecerlas no es mayor en el segundo trasplante que en el primero, a pesar de repetirse la inmunosupresión⁸. Muchos casos son originarios de células B y se relacionan con la inmunosupresión e infección con virus de Epstein-Barr (EBV). El tratamiento incluye reducción o suspensión de la inmunosupresión y el uso de anticuerpos específicos anticélulas B o antivirales. Como consecuencia de la suspensión de la inmunosupresión, se pierden algunos injertos, y estos enfermos son potenciales candidatos a un segundo trasplante. Como van a persistir los mismos factores de riesgo, injerto extraño, inmunosupresión e infección por EBV, hay resistencia a incluir estos enfermos en la lista de espera y realizar un nuevo trasplante. No obstante, se han publicado algunos casos aislados y algunas series pequeñas de trasplante con éxito en enfermos que habían padecido PTLT^{59,60}. Birkeland et al.⁶¹ han publicado un estudio de cinco enfermos con PTLT que fueron trasplantados y no presentaban signos de recurrencia de la enfermedad tres años después. En dicho estudio, la inmunosupresión consistió en timoglobulina y basiliximab como terapia de inducción y ciclosporina, o tacrolimus y MMF como inmunosupresión de mantenimiento. Karras et al.⁶² mostraron resultados similares en un estudio multicéntrico. Seis enfermos, seguidos al menos dos años después de una remisión completa del PTLT, se incluyeron en lista de espera y fueron trasplantados con un tiempo de espera de 77 meses después del diagnóstico de PTLT. De ellos, cuatro enfermos recibieron inducción con anticuerpos policlonales y dos con basiliximab. El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento incluyó ciclosporina o tacrolimus, y micofenolato mofetil o azatioprina. Ninguno desarrolló recurrencia después de un seguimiento medio de 30 meses. Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios, el diagnóstico de PTLT no debe considerarse una contraindicación para un segundo trasplante.

Los nuevos inmunosupresores han hecho descender la incidencia del rechazo y han mejorado la supervivencia a corto plazo del injerto, pero han desencadenado la aparición de nuevas infecciones víricas. La nefropatía por el virus poliooma BK se ha descrito hasta en el 8% de los receptores de injerto renal y puede ser la causa de la pérdida de la función del injerto⁶³. Poduval et al.⁶⁴ describieron el primer caso exitoso de trasplante tras la pérdida del primer injerto por nefropatía por virus BK. Ramos et al.⁶⁵ publicaron la primera serie de 10 enfermos con nefropatía por virus BK que se trasplantaron. El segundo trasplante se realizó en ausencia de infección activa por el virus, descartada por citología urinaria para células decoy. Tras un seguimiento de 34,6 meses, sólo un enfermo presentó recurrencia de la nefropatía por virus BK. Womer et al.⁶⁶ realizaron con éxito un segundo trasplante de donante vivo en dos

enfermos con nefropatía por virus BK antes de ser incluidos en diálisis y a pesar de presentar viremia. La inmunosupresión no se suspendió, aunque sí se redujo y se realizó nefrectomía del primer injerto durante la cirugía del segundo trasplante. La necesidad de nefrectomía del injerto previa al retrasplante es controvertida, ya que no parece proteger contra la recurrencia. Se recomienda que tanto la inmunosupresión intensa como el retrasplante deben evitarse cuando hay replicación viral. De acuerdo con las publicaciones previas, los enfermos con pérdida del injerto renal por nefropatía por virus BK pueden ser trasplantados con inmunosupresión estándar. No obstante, como el seguimiento de la mayoría de los enfermos ha sido corto, se necesita uno más largo para conocer la evolución a largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La pérdida de un injerto renal funcional genera afección principalmente a nivel cardiovascular que aumenta la mortalidad de los pacientes. La presión arterial elevada, la sobrecarga de volumen, la hipertrofia o dilatación ventricular izquierda, la disfunción sistólica o diastólica presentes en estos pacientes son predictores de la sobrevida. Por lo cual es importante saber que la posibilidad de retrasplante puede modificar todas estas afecciones y ofrecer una mayor sobrevida a dichos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuál es la sobrevida a 5 años de los receptores de Segundo Trasplante Renal en la Unidad de Trasplantes del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI?

OBJETIVO GENERAL.

Describir la sobrevida del injerto renal en pacientes receptores de segundo trasplante renal en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

OBJETIVO ESPECÍFICO.

Describir los factores de riesgo que modifican la sobrevida del injerto renal en pacientes receptores de segundo trasplante renal en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

HIPÓTESIS.

En pacientes receptores de segundo trasplante renal en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, se espera una sobrevida para el injerto renal en el primer año del 81.4%, a los 3 años de 78.9% y cinco años (73.7%) y una sobrevida del paciente en el primer año de 96%, a los 3 años de 92.4% y a los cinco años de 87.8%.

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio de Cohorte.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

- **Universo de Estudio:** Pacientes con ERC receptores de Retrasplante Renal, derechohabientes del IMSS de la Unidad de Trasplantes del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- **Periodo de Estudio:** De Enero de 2006 a Diciembre del 2011.
- **Lugar de Estudio:** Ciudad de México, Distrito Federal.

MÉTODO.

- **Estudio de cohorte**, observacional, analítico, longitudinal retrospectivo. Se incluirán pacientes con Enfermedad Renal Crónica receptores de segundo trasplante renal derechohabientes del IMSS del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluirán a los pacientes trasplantados en el periodo comprendido del primero de enero de 2006 a Diciembre del 2011.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de Inclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años de edad.
2. Pacientes con diagnóstico de ERC programados para realizar Segundo trasplante Renal.
3. Derechohabientes del IMSS.

Criterios de Exclusión:

1. Los expedientes que no provén información confiable al realizar la revisión.
2. Los expedientes clínicos que fueron depurados o con datos incompletos para su análisis.

Criterios de eliminación:

1. Pérdida de seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La sobrevida del injerto se analizara con el método de Kaplan-Meier. Se realizara un análisis univariado con regresión de Cox, para identificar los factores asociados a la pérdida del injerto. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 11.1. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

ASPECTOS ETICOS.

1.- Riesgo de la investigación.

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio no confiere un riesgo a los participante, ya que los datos obtenidos forman parte del estudio de trasplante (Artículo 17).

2.- Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto.

Los participantes no tendrán un beneficio directo, ya que se trata de un estudio retrospectivo. El incremento del conocimiento sobre los aspectos.

3.- Confidencialidad.

Se otorgará la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales en conferencias y estudios publicados, y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

5.- Forma de selección de participante.

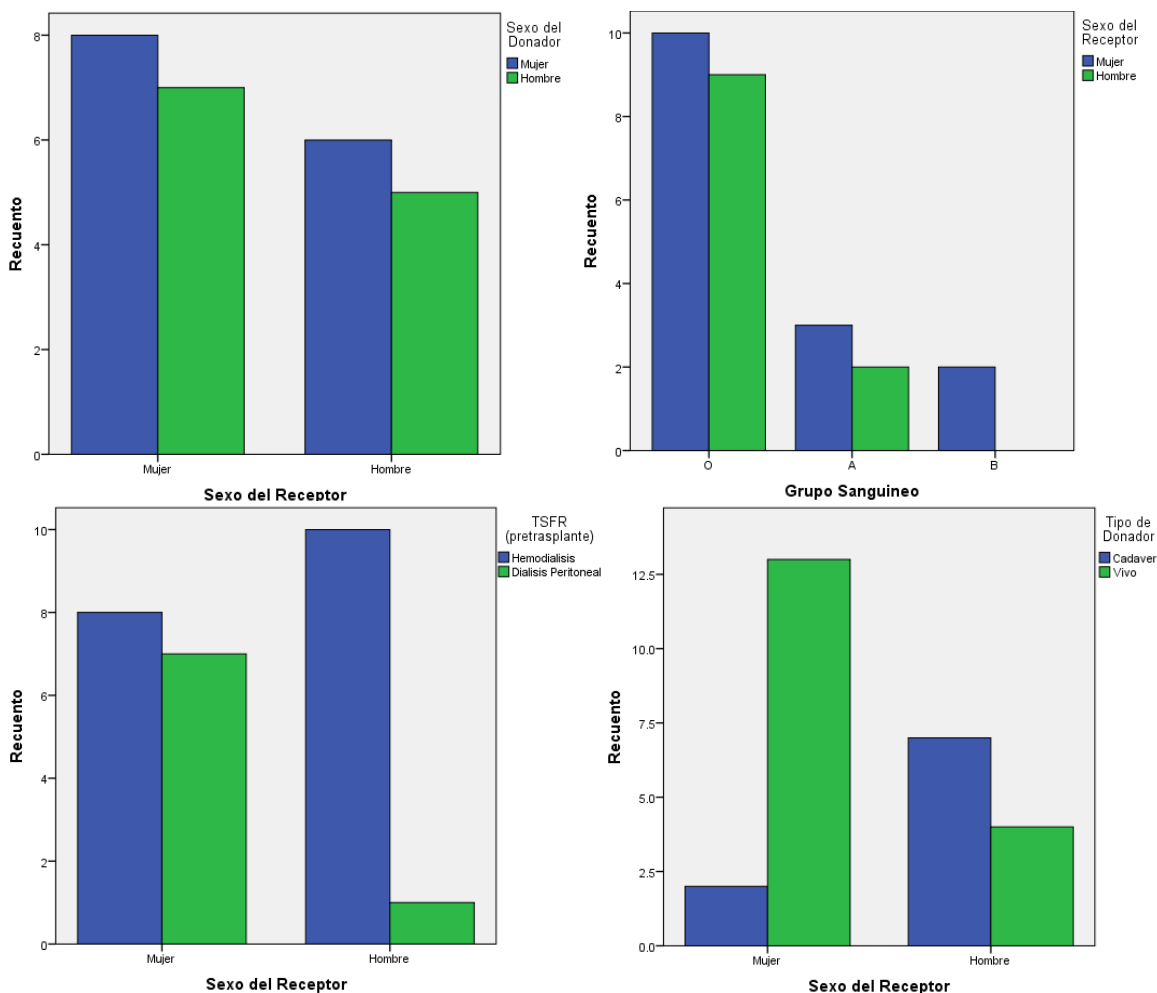
Se incluirán a los pacientes que serán sometidos a Retrasplante Renal en la Unidad de Trasplantes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

RESULTADOS

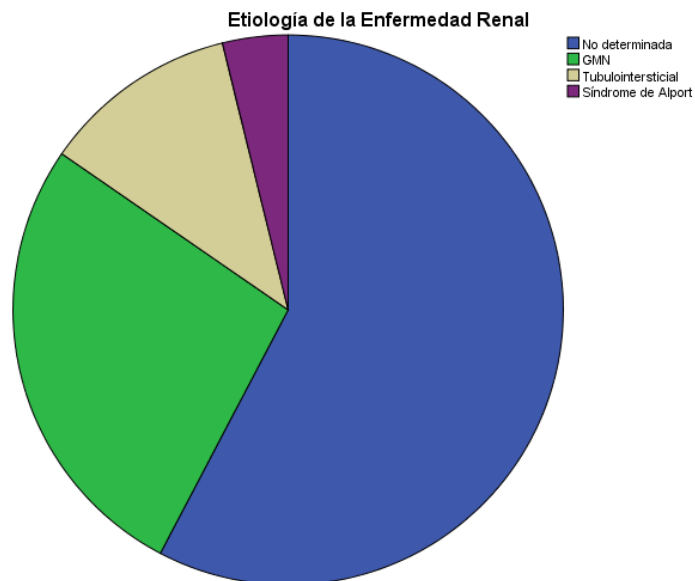
El estudio analizó todos los trasplantes realizados de donante vivo y fallecido de Enero 2006 a Diciembre de 2011, con un total de 597 receptores de trasplante renal, incluyéndose en el análisis 26 (4.3%) receptores de segundo trasplante renal. El año 2009 fue el año donde se realizaron mayor número de retrasplantes con el 30.4%.

1. Receptor.

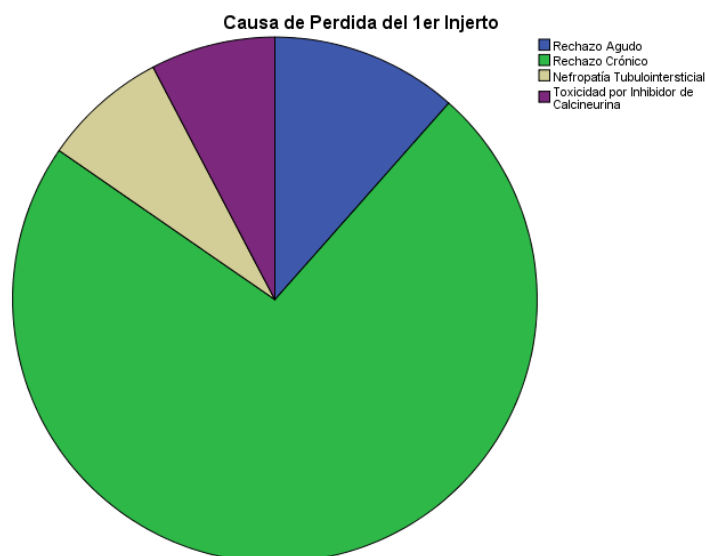
El 57.7% de los receptores de segundo trasplante renal son mujeres, con una edad media de 30.3 ± 8.5 años (18-48 años), el 73.1% tienen Grupo Sanguíneo O, con un Índice de Masa Corporal de 24.6 Kg/m^2 .



a) **Enfermedad primaria.** La etiología predominante en los riñones nativos fue no determinada 55% de los receptores, las glomerulonefritis 26.9%, las nefropatías tubulointersticiales 11.5% y un caso presentó Síndrome de Alport.



- b) **Etiología de pérdida del primer Injerto.** El 73.1% presentó rechazo crónico del injerto, un 11.5% rechazo agudo, las nefropatías tubulointersticiales y la intoxicación por inhibidores de calcineurina ocuparon el 7.7% de causa de pérdida del primer injerto.



- c) **Sobrevida del primer injerto renal.** Presentó una media de 7.3 ± 3.8 años (1-14 años).
- d) **Terapia Sustitutiva de la Función Renal.** El 69.2% de los receptores se encontraba en Hemodiálisis previo al trasplante y el 30.8% de los pacientes se estaban en Diálisis Peritoneal.
- e) **HLA y Anticuerpos anti-HLA.** El 53.8% de los receptores de segundo trasplante renal compartían un Antígeno HLA-A y no presentaron Ac anti-HLA-A, el 38.5% compartían

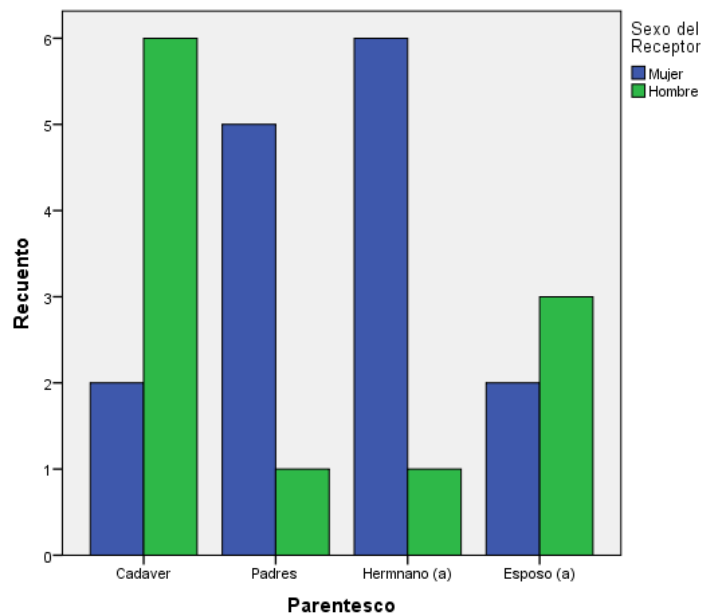
un antígeno HLA-B, no presentaron Ac anti-HLA-B y el 38.5% compartían un Antígeno HLA-DR y el 3.8% presentaron un anticuerpo anti-HLA-DR.

f) **Panel reactivo de antígenos (PRA).** De los 26 pacientes sometidos a trasplante solo se encontró consignado en el expediente el PRA Clase I y II en 53.8%, de estos el 78.6% presentaban un PRA <30% para Clase I y para Clase II un 64.3%. El 14.2% se encontraban con hiperinmunizados con un PRA >60%.

g) **Nefrectomía del Primer Injerto.** A cinco (19.2%) de los pacientes se le realizó nefrectomía del primer injerto.

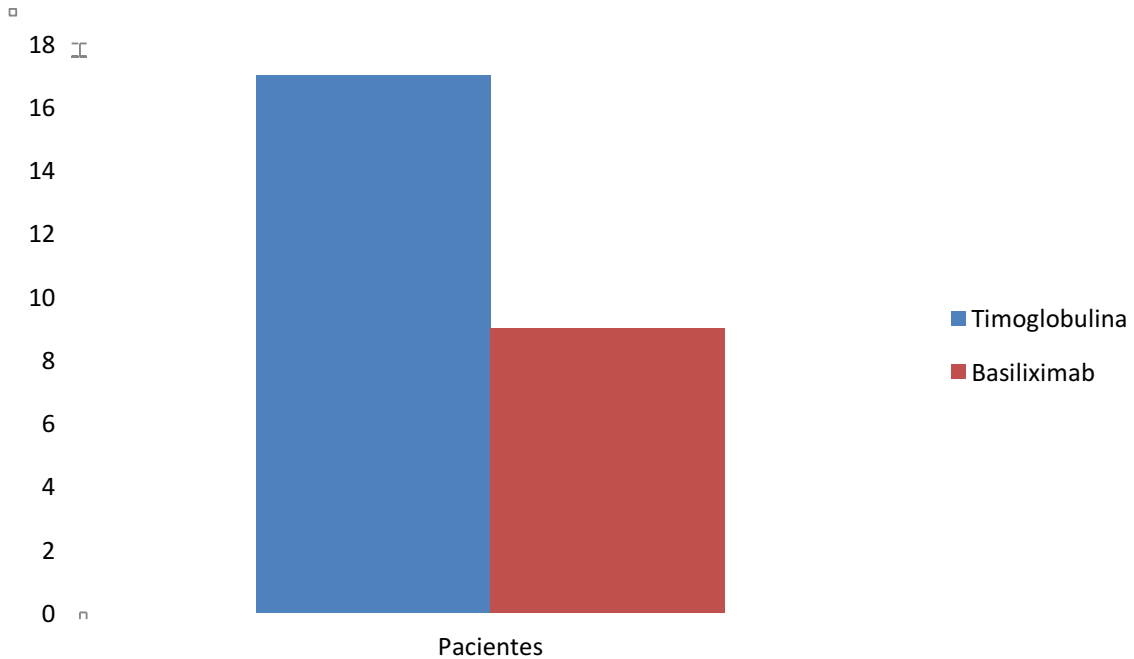
2. Donador.

El 65.4% de los donadores eran vivos, con una media de edad de 35.7 ± 12.9 años (17-57 años), el 53.8% son mujeres, el 50% son donadores vivos relacionado (23.1% son padres y 26.9% son hermanos). El 7.7% son donadores con criterios ampliados.

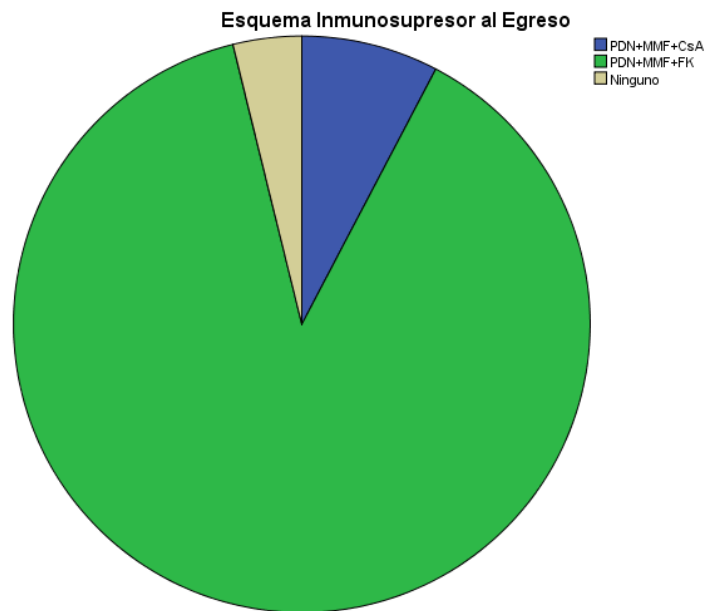


3. Terapia de inmunosupresión.

a. **Esquema de Inducción.** Se utilizaron dos esquemas de inducción de inmunosupresión, el 65.4% recibió Timoglobulina y un 34.6% recibió Basiliximab.



b. **Esquema de mantenimiento.** Dos esquemas de mantenimiento fueron los utilizados, el 88.5% de los pacientes recibió Prednisona + Mofetil Micofenolato + Tacrolimus y el 7.7% recibió Prednisona + Mofetil Micofenolato + Ciclosporina A. Solo un paciente no recibió esquema de mantenimiento, por pérdida del injerto en el postrasplante inmediato.



4. Injerto Renal.

- a) **Rechazo agudo.** Un paciente (3.8%) presentó rechazo agudo celular y otro paciente presentó rechazo agudo humoral (3.8%). Ambos fueron diagnosticados por Biopsia renal en cuña.
- b) **Función retrasada del injerto.** Se presentó en 3 (11.5%) pacientes.
- c) **Isquemia fría.** Tuvo una media de 532 ± 596.3 (45-1620) minutos.
- d) **Isquemia caliente.** Presentó una media de 3 ± 0.7 (2-4) minutos.
- e) **Numero de arterias.** Diecinueve (73.1%) injertos renales presentaban una arteria renal, seis (23.1%) presentaban dos arterias renales y solo un injerto (3.8%) presentaba 3 arterias renales.
- f) **Recurrencia de la Enfermedad.** Ningún paciente presentó recurrencia de la enfermedad de los riñones nativos.

5. Función Renal y proteinuria.

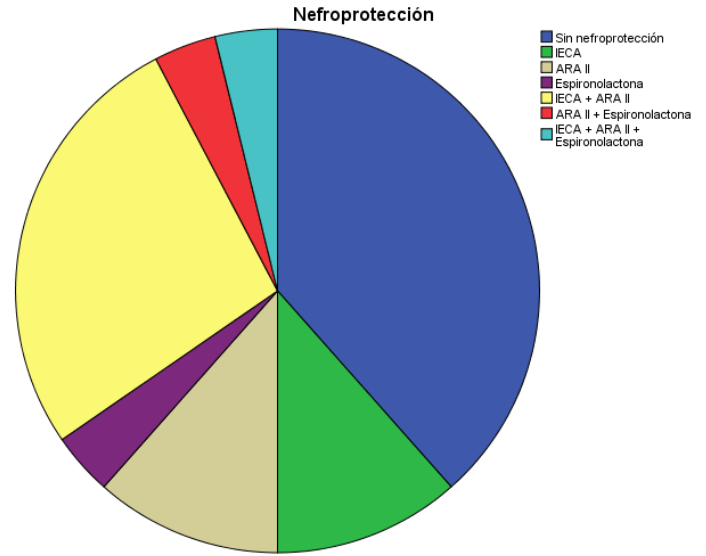
Al egreso de hospitalización los pacientes presentaban una media de creatinina de 1.78 mg/dl, con una tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD-4 media de 69.8 ± 28.6 (4-116) ml/min/1.73 m² y al egreso 38.1% de los pacientes se encontraban en estadio II T según la clasificación de K/DOQI, solo un paciente (7.6%) se encontraron al egreso con <15 ml/min de filtrado glomerular.

Al termino del análisis media de creatinina era 3.5 mg/dl, con una tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD-4 media de 45.6 ± 30.7 (4-125) ml/min/1.73m²

La Proteinuria al termino del análisis es una media de 323.1 mg/24hrs. El 91.7% de los pacientes presentaba una proteinuria <500mg/24hrs.

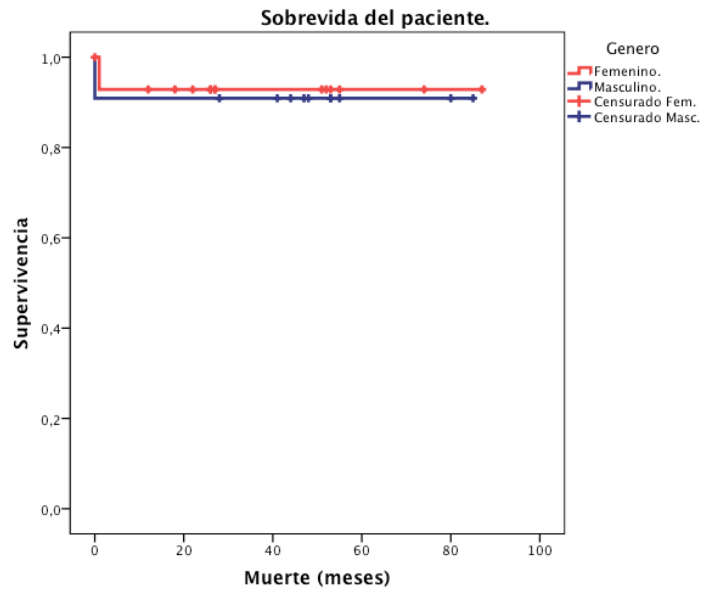
Nefroprotección

El 61.5% de los pacientes recibió algún esquema de nefroprotección. Se utilizaron 6 esquemas de nefroprotección: IECA 11.5%, ARA II 11.5%, Espironolactona 3.8%, IECA + ARA II 26.9% siendo este el más usado, ARA II + Espironolactona y IECA+ ARA II + Espironolactona siendo ambos del 3.8%.



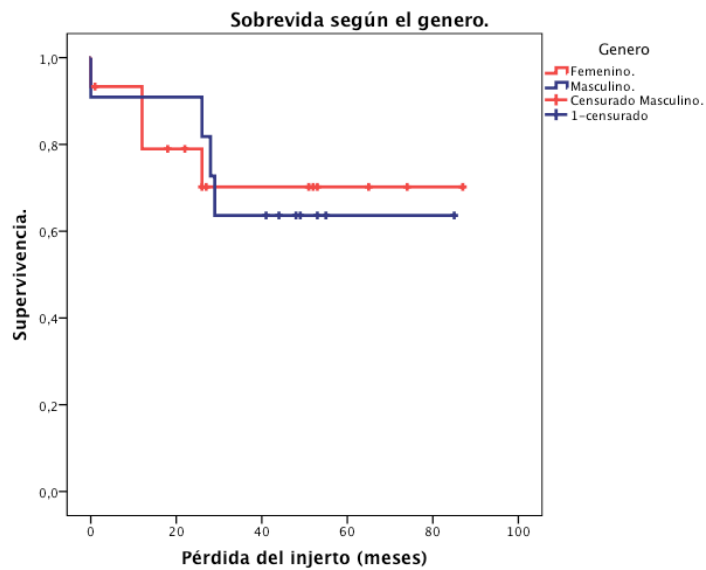
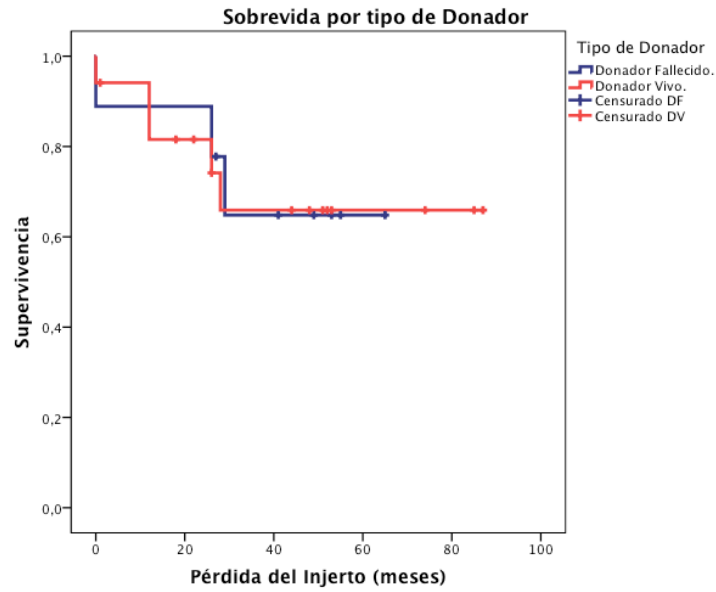
6. Supervivencia del Paciente.

Durante el periodo de seguimiento dos (7.7%) de los pacientes murieron. Las causas de muerte de los pacientes fueron: Insuficiencia Cardíaca Congestiva y Choque Hipovolemico. Permanecieron vivos el 92.3% al termino del análisis.



7. Supervivencia del Injerto.

La sobrevida global del injerto en el primer año postrasplante es de 91% y de 70% al quinto año. No se demostró un incremento de riesgo para pérdida del injerto con otras variables analizadas descritas en la literatura (edad del donador, IMC, %PRA, etc.).



El análisis univariado reveló que el uso de anticuerpo monoclonal contra el IL-2R (basiliximab), como terapia de inducción otorga un HR de 1.74 (IC 0.35-8.63, $p=0.49$) no estadísticamente significativo.

Tabla 1. Descripción de variables en relación a la pérdida del injerto.

Variable.	Pérdida del injerto.	Sin pérdida del injerto.	HR (IC 95%).	p
Edad receptor (años).	23.5(21-31.5).	32.5(26-40).	0.94(0.84-1.05).	0.28.
Edad donador (años).	42.5(31.5-49).	29.5(23-44).	1.02(0.96-1.09).	0.43.
Genero (masculino).	50%.	39%.	0.93(0.18-4.70).	0.93.
IMC (kg/m ²).	24.2(20.6-26.7).	24.6(21.2-28.6).	0.98(0.82-1.19).	0.91.
Tipo de donador.				
Fallecido.	38%.	33%.	1.30 (0.23-7.14).	0.75.
Cadáver.	62%.	67%.		
Duración del primer injerto (años).	8(6-11).	6 (4-10).	1.12(0.91-1.3).	0.27.
Causa de pérdida (primer injerto).	RA 25%. RC 62%. NTI 0%. TICN 13%.	6%. 78%. 11%. 6%.	0.77(0.22-2.64).	0.68.
Nefrectomía.	40%.	60%.	1.48(0.27-8.13).	0.64.
PRA Clase I(%).	28.5(7.5-53).	0(0-7).	1.01(0.97-1.05).	0.48.
PRA Clase II(%).	36(13-67.5).	0(0-43).	1.01 (0.98-1.04).	0.50.
Isquemia fría (hrs.)	11.5(1.7-22.33).	2.29(1.96-15.55).	1(0.99-1).	0.60.
Inmunosupresión (inducción).	33%.	67%.	1.74(0.35-8.63)	0.49

8. Nefropatía por Virus de BK.

Tres (11.5%) pacientes presentaron nefropatía por Virus BK. Se realizó el diagnóstico con una media de 38.3 ± 24.9 (0-87) meses.

9. Complicaciones.

Ningún paciente presentó durante el tiempo de seguimiento algún tipo de cáncer.

CONCLUSIONES.

El Retransplante Renal es ahora una opción estándar de tratamiento de los pacientes que han perdido la función de un injerto renal, tras un primer trasplante. La supervivencia del injerto está influenciada por diferentes factores de riesgo. En nuestro estudio la sobrevida del segundo injerto al primer año del retrasplante fue del 91% y a los 5 años del 70%, siendo similar a lo reportado en la literatura por Coupel et al⁸ en el 2003 y Magee et al en el 2008⁹. En la sobrevida del receptor del segundo trasplante en nuestro estudio a los 5 años fue del 92.3%, siendo menor a la reportada por los autores mencionados.

La Tasa de Filtrado Glomerular estimada por MDRD media fue 45.6 ± 30.7 (4-125) ml/min/1.73m² y al término del análisis el 30.8% de los pacientes se encontraban en estadio II según la clasificación de K/DOQI, siendo mayor a la reportada por Kasiske et al⁶⁷.

En el 61.5% de los pacientes se encontraba prescrito un esquema de nefroprotección al término del análisis, siendo el más prescrito el ARA II + IECA en el 26.9%. El 91.7% de los pacientes presentaba una proteinuria <500mg/24hrs.

La presencia de anticuerpo donador específico HLA-DR en un paciente fue la causa de un rechazo hiperagudo con pérdida del injerto. Mostrando similitud con lo reportado en la literatura que la reexposición antigénica induce una respuesta acelerada del receptor frente al siguiente injerto, es especial en los pacientes sensibilizados^{23,68}.

El análisis univariado reveló que el uso de basiliximab como terapia de inducción otorga un HR de 1.74 (IC 0.35-8.63, p=0.49) no estadísticamente significativo.

La Nefropatía por Virus BK se presentó en tres (11.5%) pacientes, siendo esto similar a lo reportado en la literatura en un 8% de los receptores de injerto renal⁶⁹. El diagnóstico de Nefropatía por Virus BK se realizó con una media 38.3 ± 24.9 (0-87) meses y en ningún paciente fue la causa de pérdida del injerto. Entre los factores de riesgo que tenían los pacientes fueron la terapia inducción con Policlonales y el mantenimiento con el triple esquema (prednisona + mofetil micofenolato + tacrolimus) que fue el más usado.

Las Enfermedades Linfoproliferativas Postrasplante no se presentaron en ningún paciente, esto puede ser por el breve periodo de seguimiento y la baja frecuencia de la enfermedad.

Durante el análisis no se presentó ningún caso de recurrencia de la enfermedad en el injerto retrasplantado.

Entre los factores predictivos para un segundo que se investigaron en nuestro estudio se encuentran la enfermedad primaria de los riñones nativos, el tiempo de sobrevida del primer injerto, la causa de pérdida del primer injerto renal, la nefrectomía del primer injerto, el género del donador y/o del receptor, el tiempo de isquemia fría, la terapia sustitutiva de la función renal y el PRA tanto Clase I y/o Clase II previo al segundo trasplante no mostraron valor predictivo. Esto puede ser explicado por el tamaño de muestra de nuestro estudio y a la interacción de cada uno de estos factores que ha mostrado en diferentes estudios resultados aleatorios.

DISCUSIÓN

El Retrasplante Renal aunque técnicamente más desafiante en algunos pacientes, ofrece beneficios similares en términos de calidad de la vida y costo-efectividad al primer trasplante⁷⁰. Esto fue demostrado por Ojo et al³ con una reducción de la mortalidad entre el 23 y el 45%.

En el desarrollo del estudio se trasplantaron de donante vivo y fallecido un total de 597 pacientes, de estos el 4.3% fueron receptores de segundo trasplante renal, siendo menor al porcentaje reportado por OPTN que es superior al 10%⁹. Esto puede explicarse por la diferencia que existe entre nuestro país y el resto del mundo, conforme al porcentaje de donares vivos con respecto a los donadores fallecidos. Una muestra de ello, es lo reportado en nuestro Hospital que de un total de 1 544 trasplantes realizado de Enero de 1991 a Diciembre de 2010, el 82.9% (1 281) fueron de donador vivo contra un 17.1% (265) de donante fallecido⁷¹, contrastando con lo reportado por L Guirado et al⁷² que es de un 97% en los donadores cadavéricos.

De acuerdo a la información del Registro Nacional de Trasplantes, sólo el 30% de los casos de pacientes con ERC, candidatos a trasplante, llegan a obtener el beneficio de este procedimiento⁷³. La falta de órganos para trasplante ha hecho que se hayan flexibilizado las exigencias requeridas para la donación de órganos. Los resultados del retrasplante con este tipo de injertos en cuanto a la supervivencia del injerto son inferiores a los de donantes convencionales⁷⁴. Esto no se demostró en nuestro estudio, la causa podría ser que solo este tipo de donadores fue el 7.7% del total de nuestros trasplantes.

El grupo de 18 a 59 años de edad presentó una supervivencia es más pronunciada del injerto renal en el retrasplante⁷⁵, esto no se pudo corroborar en nuestra serie de pacientes ya que el 100% de nuestro pacientes se encontraban el grupo etario de 18 a 48 años.

La sobrevida del primer injerto renal superior a seis meses o un año se asocia con una evolución más favorable de un retrasplante, mientras que una pérdida precoz se asocia con una mala evolución¹⁶. Los resultados de nuestro estudio muestra que <10% de los pacientes tuvieron una sobrevida menor a dos año del primer injerto renal, aunque esto logro ser una un factor predictor ni para la función y la sobrevida del injerto, ni del paciente.

Entre las causa de pérdida del primer injerto más comunes, en el primer año del postrasplante, destacan el Rechazo Agudo y el posterior a los 10 años la intoxicación por Inhibidores de la calcineurina, esto no mostro ser factor predictor estadísticamente significativo durante nuestro estudio.

En los pacientes retrasplantados, un correcto tipaje para los haplotipos A y B permite mejorar la supervivencia en un 10% y en hasta un 19% en sucesivos trasplantes⁷⁶. Esta diferencia es notoria desde los 3 meses a los 3 años⁷⁷. Incluso la incompatibilidad HLA-A, cuyo efecto sobre el primer trasplante parece ser muy reducida⁷⁸, adquiere mayor relevancia en el reinjerto dado que el rechazo de un trasplante previo puede incrementar la inmunogenicidad de dichos antígenos⁷⁹. El 84.6% de los receptores de segundo Trasplante Renal en nuestra investigación presentaban incompatibilidad del HLA-A de 3 a 6 Antígenos y no presentaban Anticuerpos Anti-HLA-A, el 38.5% compartían aun antígeno HLA-B y no presentando Ac anti-HLA-B, no mostrando ser un factor predictor en la sobrevida del injerto renal ni del paciente como lo menciona la literatura.

La supervivencia de primer y segundo injertos mejoran también según lo hace la compatibilidad DR^{17,80,81}, hecho más claro aún en los retrasplantes, grupo en el que la supervivencia se modifica en función de cada categoría DR⁸². La presencia de anticuerpo donador específico HLA-DR en un paciente fue la causa de un rechazo hiperagudo con pérdida del injerto. Mostrando similitud con lo reportado en la literatura que la reexposición antigénica induce una respuesta acelerada del receptor frente al siguiente injerto, es especial en los pacientes sensibilizados²³ Quedando demostrado en el único paciente que presento rechazo agudo celular, con pérdida del injerto en nuestro estudio.

El PRA en nuestro análisis de supervivencia del injerto y del paciente no fue un factor predictivo, a pesar de lo comentado por R. Marcén et al⁴ que la pérdida del injerto por causa inmunológica es una causa importante de sensibilización y se acompaña de producción de anticuerpos frente a un PRA. Al igual que ocurre en el primer trasplante, la incidencia de rechazo aumenta en relación con el aumento del PRA. El tamaño de muestra es pequeño...

La nefrectomía de primer injerto en nuestro centro no se realiza rutinariamente, salvo que exista una indicación de la misma, y no mostro tener un predictivo en cuanto sobrevida del injerto o del paciente. Los resultados en la literatura son ambiguos.

En cuanto al esquema de inmunosupresión en la inducción hay también resultados mixtos, que apoyan el uso de Policlonales sobre Monoclonales, sin embargo, en nuestro análisis univariado revelo que el uso de anticuerpo monoclonal contra el IL-2R, como terapia de inducción otorga un HR de 1.74 (IC 0.35-8.63, p=0.49) no estadísticamente significativo. Siendo similar a los reportado por Ott et al⁸³, en cuanto a los pacientes tratados con basiliximab mostraban un mejor función renal al año del trasplante. El esquema de mantenimiento en el 88% de los pacientes fue el Triple Esquema de PDN + MMF + TAC, que no mostro ser factor predictivo para la sobrevida del injerto o del paciente, ni tampoco se asoció a efectos adversos como Infección por virus de BK o enfermedades linfoproliferativas postrasplante.

El uso de Bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona es una práctica que ha demostrado una mejor supervivencia en el injerto y del paciente, aunque es una práctica que deberemos aumentar en nuestro centro ya que solo el 60% de nuestros pacientes reciben este beneficio consignado en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 2007;341:1725-30.
- ² McDonald SP, Russ GR. Survival of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2212-9.
- ³ Ojo AO, Wolfe RA, Agodoa LY, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effect of repeat transplantation. *Transplantation* 1998;66:16519.
- ⁴ R. Marcén et al. Retrasplante. *Nefrología* 2009;29(Sup.1):62-71
- ⁵ Berthouix F, Jones E, Gellert R, Mendel S, Saker L, Briggs D. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995: report of the European Renal Association Registry and the National Registries. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2332-42.
- ⁶ Excerpts from the United States renal data base. 2006 annual data report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Transplantation Am J Kidney Dis* 2007;49(1):S147-58.
- ⁷ Rigden S, Mehls O, Gellert R, on behalf of the scientific advisory board of the ERA-EDTA registry. Factors influencing second renal allograft survival. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:566-9.
- ⁸ Coupel S, Giral-Clase M, Karam G, et al. Ten-year survival of second kidney transplants: impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Intern* 2003;64:674-80.
- ⁹ Magee JC, Barr ML, Basadona GP, et al. Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1424-33.
- ¹⁰ Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the Survival Benefit of Kidney Retransplantation. *Transplantation* 2006; 82 (5), 669-674.
- ¹¹ Gill JS, Abichandani R, Khan S, Kausz AT, Pereira BJG. Opportunities to improve the care of patients with kidney transplant failure. *Kidney Int* 2002;61:2193-200.
- ¹² Arias M, Escallada R, Martín de Francisco MA, et al. Return to dialysis after renal transplantation. Which would be the best way? *Kidney Int* 2002;61(80):S85-8.
- ¹³ Hirata M, Terasaki PI. Renal retransplantation. En: Cecka JM, Terasaki PI, eds. Los Angeles, CA: UCLA Tissue typing laboratory. *Clinical Transplants* 1994;34:419-33.
- ¹⁴ Terasaki PI; Cho Y; Takemoto S y cols. Twenty-year follow-up on the effect of HLA matching on kidney transplant survival and prediction of future twenty-year survival. *Transplant. Proc.*, 28: 1144, 1996.
- ¹⁵ Suciú-Foca N; Cohern DH; Benvenisty AI y cols. Influence of HLA matching on kidney allograft survival. *Transplant. Proc.*, 28: 121, 1996.
- ¹⁶ Cho YW; Cecka JM. Cadaver-donor renal retransplants. In: *Clinical Transplants*. P. Terasaki (ed.). UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. Pg. 469, 1993.
- ¹⁷ Ogura K; Cecka JM. Cadaver retransplants. In: *Clinical Transplants*. P. Terasaki (ed.). UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. pg. 471, 1990.
- ¹⁸ Opelz G. Effect of HLA matching in 10,000 cyclosporine-treated cadaver kidney transplants. *Transplant. Proc.*, 19: 641, 1987.
- ¹⁹ Opelz G. Influence of HLA matching on survival of second kidney transplants in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation*, 47: 823, 1989.
- ²⁰ Hiesse C; Neirat N; Busson M y cols. High rate of success in kidney cadaveric retransplantation with optimal matching and potent immunosuppression. *Transplant Proc*, 22: 1909, 1990.
- ²¹ Stratta RJ; Oh CS; Sollinger HW y cols. Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *J Urol*, 45: 40, 1988
- ²² Migliori RJ; Simmons RL; Fryd H y cols. HLA-DR tissue typing may be ignored for first but not subsequent cadaver renal transplants. *Transplant Proc* 19: 689, 1987.
- ²³ Cecka JM y Terasaki PI. Repeating HLA antigen mismatches in renal transplants. A second class mistake? *Transplantation* 57: 515, 1994.
- ²⁴ Barger BO; Shroyer TW; Hudson SL y cols: Early graft loss in cyclosporine A treated cadaveric renal allograft recipients receiving retransplants against previous mismatched HLA A, B, DR donor antigens. *Transplant. Proc.*, 20: 170, 1988.
- ²⁵ Gäbel H; Persson U y Möller E: The significance of repeated HLA A, B and DR mismatches in renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 22: 145, 1990.
- ²⁶ Povlsen JV; Madsen M; Birkeland SA y cols: The impact of repeated HLA mismatches on the outcome of renal allograft retransplantation. *Transplant. Proc.*, 24: 307, 1992.
- ²⁷ Doxiadis IN; De Lange P; D'Amato J y cols: Repeated HLA mismatches in cadaveric renal transplantation: is it safe to transplant? *Transplant. Proc.*, 29: 1408, 1997.
- ²⁸ Cho YW, Cecka JM. Crossmatch test-An analysis of UNOS data from 1991-2000. En: Cecka JM, Terasaki PI, eds. Los Angeles, CA: UCLA Tissue typing laboratory. *Clinical Transplants* 2001;22:237-46.
- ²⁹ Bryan CF, Baier KA, Nelson PW, et al. Long-term graft survival is improved in cadaveric renal retransplantation by flow cytometric crossmatching. *Transplantation* 1998;66:1827-32.

- ³⁰ Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom ED, et al. Expanded-criteria donor kidneys: a single-center clinical and short-term financial analysis-cause for concern in retransplantation. *Transplantation* 2004;78:1670-5.
- ³¹ Almond PS, Matas AJ, Gillingham K, et al. Risk factors for second renal allografts immunosuppressed with cyclosporine. *Transplantation* 1991; 52:253-258.
- ³² Abouljoud MS, Deierhoi MH, Hudson SL, Diethelm AG. Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy. *Transplantation* 1995;60:138-44.
- ³³ Gjertson DW. A multi-factor analysis of kidney regraft outcomes. En: Cecka JM, Terasaki PI, eds. Los Angeles, CA: UCLA Tissue typing laboratory. *Clinical transplants* 2002;28:335-49.
- ³⁴ Lair D, Coupel S, Giral M, et al. The effect of a first kidney transplant on a subsequent transplant outcome : an experimental and clinical study. *Kidney Int* 2005;67:2368-75.
- ³⁵ Johnston O, Rose C, Landsberg D, Gourlay WA, Gill JS. Nephrectomy after transplant failure: current practice and outcomes. *Am J Transplant* 2007;7:1961-7.
- ³⁶ Khakhar AK, Shahinian VB, House AA, et al. The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome. *Transplant Proc* 2003;862-3.
- ³⁷ López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2494-501.
- ³⁸ Montañes P; Cruz N; Torrubia F: "Infecciones en el trasplante renal (infección del lecho quirúrgico y vías urinarias)". M. González-Martín y JM García Buitrón "Trasplante renal" 1ª edición, edit. Aula Médica, Madrid (España), 2000.
- ³⁹ Saladié JM; Lauzuzica R; Escalera C: "Retrasplante". M. González-Martín y JM García Buitrón "Trasplante renal" 1ª edición, edit. Aula Médica, Madrid (España), 2000.
- ⁴⁰ Langley J; Vergne-Marini P; Dickerman RM y cols: Single center experience of the effect of delayed function on outcome in retransplant recipients of cadaver renal allograft. *Tranplant. Proc.*, 23: 1757, 1991.
- ⁴¹ Pertusa C; Arruza A; Zabala JA. Coste y calidad de vida en el trasplante renal. M. González- Martín y JM García Buitrón "Trasplante renal" 1ª edición, edit. Aula Médica, Madrid (España), 2000.
- ⁴² Galmes I; Burgos FJ; Borrego J y cols. Complicaciones vasculares en el trasplante renal". *Actas Urol. Esp.* 19: 8, 1995.
- ⁴³ Montañes P; Sánchez E; Torrubia FJ. Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal". Tema monográfico del LVII Congreso Nacional de Urología, ENE Ediciones SA, Madrid (España), 1992.
- ⁴⁴ De la Peña, E; Blázquez J; Resel L. Complicaciones vasculares del trasplante renal". *Clin Urol de la Complutense*, 7: 555, 1999.
- ⁴⁵ Gil, P; Liedana JM; Roncales A y cols. Análisis de nuestra serie de trasplantes renales: complicaciones urológicas y supervivencia". *Actas Urol. Esp.* 22: 326, 1998.
- ⁴⁶ Badet L; Lefrançois N; Farsi-Fehri H y cols."Third renal transplantation: is it really the best option?". *Eur .Urol. Suppl.* 3: 4, 2004.
- ⁴⁷ Humar A; Key N; Ramcharan T y cols. "Kidney retransplants after initial graft lost to vascular thrombosis". *Clin. Transpl.* 15: 6, 2001.
- ⁴⁸ Robertson AJ; Norgund V; Gray DW y cols. Low dose aspirin as prophylaxis against renal vein thrombosis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 15: 1865, 2000.
- ⁴⁹ Gray DWR. "Vascular and lymphatic complications after renal transplantation". PJ Morris "Kidney transplantation, principles and practice", 5th edition, edit by WB Saunders Company, Philadelphia (USA) 2001.
- ⁵⁰ Christiaans MHL, Overhof R, ten Haafy A, Nieman F, van Hoof JP van den Berg-Loonen EM. No advantage of flow cytometry crossmatch over complement-dependent cytotoxicity in immunologically well-documented renal allograft recipients. *Transplantation* 1996;62:1341-7.
- ⁵¹ Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation* 2006;82:669-74.
- ⁵² Miles CD, Schaubel DE, Jia X, Ojo AO, Port FK, Rao PS. Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ECD deceased-donor kidneys. *Ame J Transplant*
- ⁵³ Fernández-Juárez G, Pascual J, Marcén R, et al. Retrasplante renal en enfermos tratados con ciclosporina. *Nefrología* 1999;29:262-7.
- ⁵⁴ Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP, et al: Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol Dial Transplant* 13:711, 1998.
- ⁵⁵ Mariat C, Afiani A, Alamartine E, et al: A pilot study comparing basiliximab and anti-thymocyte globulin as induction therapy in sensitized renal allograft recipients. *Transplant Proc* 33:3192, 2001.
- ⁵⁶ Briganti EM, Epi MC, Russ GR, McNeil JJ, Tkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Eng J Med* 2002;347:103-9.
- ⁵⁷ Pardon A, Audard V, Caillard, et al. Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulonephritis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1053-9.

- ⁵⁸ European best practice guidelines for renal transplantation (part 2). Late recurrence of primary glomerulonephritides. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:16-9.
- ⁵⁹ Hickey D, Nalesnik M, Vivas C, et al. Renal retransplantation in patients who lost their allografts during management of previous post-transplant lymphoproliferative disease. *Clin Transplant* 1990;4:187-90.
- ⁶⁰ Demircin G, Rees L. Retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Nephrol* 1997;11:358-60.
- ⁶¹ Birkeland SA, Hamilton-Dutoit S, Bendtzen K. Long-term follow-up of kidney transplant patients with posttransplant lymphoproliferative disorders: duration of posttransplant lymphoproliferative disorder-induced operational graft tolerance interleukin-18 course, and results of retransplantation. *Transplantation* 2003;76:153-8.
- ⁶² Karras A, Thervet E, Le Meur J, Baudet-Bonneville V, Kessler M, Legendre C. Successful, renal retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disease. *Am J Transplant* 2004;4:1904-9.
- ⁶³ Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N Eng J Med* 2002;347:488-96.
- ⁶⁴ Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, et al. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002;73:1166-9.
- ⁶⁵ Ramos E, Vincenti F, Lu WX, et al. Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation* 2004;77:131-3.
- ⁶⁶ Womer KL, Meier-Kriesche H-U, Patton PR, et al. Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: successful outcome despite active viremia. *Am J Transplant* 2006;6:209-13.
- ⁶⁷ Kasiske et al, The relationship between kidney function a Long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 57(3): 466-475.
- ⁶⁸ Barger BO; Shroyer TW; Hudson SL y cols: Early graft loss in cyclosporine A treated cadaveric renal allograft recipients receiving retransplants against previous mismatched HLA A, B, DR donor antigens. *Transplant. Proc.*, 20: 170, 1988.
- ⁶⁹ Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N Eng J Med* 2002;347:488-96.
- ⁷⁰ K Ahmed, N Ahmad, MS Khan et al, Influence of Number of Retransplants on Renal Graft Outcome. *Transplantation Proc* 2008, 40, 1349–1352 (2008)
- ⁷¹ Gracida-Juárez C, et al. Experiencia en trasplante renal CMN SXXI. *Rev Invest Clin* 2011; 63 (Supl. 1): 19-24
- ⁷² L Guirado et al, Results of renal re-trasplant in Spain (1990-2002). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 3 Suppl 2 ii 37-40.
- ⁷³ Programa de Acción Trasplantes. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/trasplantes.pdf>
- ⁷⁴ Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom ED, et al. Expanded–criteria donor kidneys: a single-center clinical and short-term financial analysis-cause for concern in retransplantation. *Transplantation* 2004;78:1670-5.
- ⁷⁵ Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the Survival Benefit of Kidney Retransplantation. *Transplantation* 2006; 82 (5), 669-674.
- ⁷⁶ Cho YW; Cecka JM. Cadaver-donor renal retransplants. In: *Clinical Transplants*. P. Terasaki (ed.). UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. Pg. 469, 1993.
- ⁷⁷ Ogura K; Cecka JM. Cadaver retransplants. In: *Clinical Transplants*. P. Terasaki (ed.). UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. pg. 471, 1990.
- ⁷⁸ Opelz G. Effect of HLA matching in 10,000 cyclosporine-treated cadaver kidney transplants. *Transplant. Proc.*, 19: 641, 1987.
- ⁷⁹ Opelz G. Influence of HLA matching on survival of second kidney transplants in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation*, 47: 823, 1989.
- ⁸⁰ Hiesse C; Neirat N; Busson M y cols. High rate of success in kidney cadaveric retransplantation with optimal matching and potent immunosuppression. *Transplant Proc*, 22: 1909, 1990.
- ⁸¹ Stratta RJ; Oh CS; Sollinger HW y cols. Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *J Urol*, 45: 40, 1988
- ⁸² Migliori RJ; Simmons RL; Fryd H y cols. HLA-DR tissue typing may be ignored for first but not subsequent cadaver renal transplants. *Transplant Proc* 19: 689, 1987.
- ⁸³ Ott U, Busch M, Steiner J et al, Renal Retransplantation: A Retrospective Monocentric Study. *Transplantation Proc* 2008; 40, 1345–1348 (2008)