

Universidad De Ciencias Médicas De La Habana
Instituto Nacional de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”



Factores Pronósticos En El Trasplante Renal.
INEF. 2012 - 2014

Trabajo Para Optar por el Título de Especialista de Primer Grado en Nefrología

Autor:

Dr. Fausto Xavier Giler Fernández.

Tutor:

Dr. CM. Jorge F. Pérez-Oliva Díaz.
Especialista de 1ro y 2do grado en Nefrología.
Profesor Titular. Investigador Auxiliar.

Asesores:

Prof. Aux. Dr. Maicel Eugenio Mozón Pérez.
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.
Especialista de 1er grado en Bioestadística.

Dr. Cristhian Leyva de la Torre.
Especialista de 2do grado en Nefrología.
Especialista de 1er grado en Medicina Interna.

La Habana 2017

Agradecimientos

A Dios, por permitirme cumplir una meta más en mi proyecto de vida; gracias por sus bendiciones y oportunidades que me ha presentado a lo largo de mi existencia. Muy especialmente le agradezco a mi familia, quienes han estado motivándome y brindándome su apoyo total e incondicional, para culminar con éxitos esta residencia.

De igual manera les hago extensivo mi agradecimiento a todo el claustro de profesores, quienes de alguna forma u otra estuvieron involucrados en mi formación tanto académica, personal y profesional.

Gracias Andrea Carranza Zambrano, quién me ayudó y ofreció todo su apoyo para lograr este éxito.

A mis compañeros de residencia, que mutuamente nos apoyamos y ayudamos durante nuestro tiempo de formación.

Agradecer también a La Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT) de la República de Ecuador, por darme la oportunidad y el apoyo necesario para poder efectuar la aspiración de realizar mi especialidad.

Dedicatoria

Quiero dedicarle este logro a mi familia, pero principalmente a mis Padres, quiénes me dieron la oportunidad de llegar al mundo, y han sido durante toda mi vida un apoyo incondicional, guiándome perennemente por el buen camino, y así otorgándome sus consejos y experiencias.

Resumen

Introducción: La evolución de la función renal a largo plazo en el trasplante renal es motivo de discusión, existiendo trabajos que defienden su estabilización frente a otros que muestran un deterioro progresivo. **Objetivos:** Determinar los factores pronósticos de la enfermedad renal en pacientes trasplantados. **Métodos:** Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo en 105 pacientes trasplantados durante los años 2012 - 2014, del Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". **Resultados:** El 65.7 % de los pacientes eran hombres, con predominio de la edad menor de 40 años. El 55.2 % recibió primer trasplante de cadáver, mientras que el 37.1 % tenían enfermedad de causa desconocida. La función inicial del injerto renal fue buena en el 56.2 %. El 21.9 % de los pacientes retornaron a diálisis. La glomerulopatía y la función renal inicial diferida se relacionaron con la progresión de la enfermedad. En relación con el filtrado glomerular, se encontraron diferencias significativas para la edad del donante y del receptor, el sexo y la función renal inicial del injerto. **Conclusiones:** Que en pacientes trasplantados la función renal inicial diferida constituye la variable de mayor peso para la identificación de individuos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal.

Tabla de Contenidos.

Introducción.....	1
Problema Científico.....	6
Capítulo I. Marco Teórico.....	7
Capítulo II. Objetivos.....	20
Capítulo III. Material y Método.....	21
<i>III.1. Tipo de investigación, diseño de estudio y contexto.....</i>	21
<i>III.2. Definición de Universo.....</i>	21
<i>III.3. Definición de Muestra.....</i>	22
<i>III.4. Operacionalización de las variables.....</i>	22
<i>III.5. Análisis Estadístico.....</i>	25
<i>III.6. Consideraciones Éticas.....</i>	25
Capítulo IV. Desarrollo de la Investigación.....	27
<i>IV.1. Resultados.....</i>	27
<i>IV.2. Discusión.....</i>	39
Conclusiones.....	48
Recomendaciones.....	49
Referencias Bibliográficas.....	50
Anexos.....	59

INTRODUCCIÓN

A escala mundial se eleva vertiginosamente el número de personas con insuficiencia renal y a medida que este es mayor, se incrementan también los costos para su tratamiento. En el informe de Datos Renales de los Estados Unidos, emitido en el 2010, se planteó que en ese país la enfermedad renal crónica (ERC) crecía a un ritmo bastante rápido y que 304.083 norteamericanos habían sido tratados con algunas formas de diálisis, para un gasto aproximado de 15.620 millones de dólares. ⁽¹⁾

En otro informe, ⁽²⁾ la lista de espera en EE.UU se duplicó desde el 2002, pasando de 50.000 pacientes a más de 96.000 para el 2013 con un incremento constante de pacientes candidatos a trasplante mayores de 50 años, con un promedio en lista de 4,5 años en 2009, el cual previamente era de tres años, para el 2003. También es importante resaltar el número de pacientes extraídos de la lista por encontrarse muy enfermos para trasplantar o por su muerte, el cual se aproxima a 7.000 candidatos. La enfermedad renal crónica en este país se considera también de alta importancia. 470.000 pacientes se encontraban en enfermedad renal crónica estadio 5 para el 2005, de los cuales 1/3 eran mayores de 65 años, 5.500 pacientes entre 65 y 74 años y 4.800 pacientes mayores de 75 años.

Según los resultados preliminares del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la enfermedad renal crónica en España y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) con el apoyo del Ministerio de Sanidad y

Consumo, aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC. ⁽³⁾

Se estima que la terapia de reemplazo renal (TRR) consume entre el 2,5% y el 3% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud en España y más del 4% de atención especializada, esperando un incremento anual de estos costes puesto que unos 6.000 nuevos pacientes inician la terapia de reemplazo renal y se produce un aumento del 3% en la prevalencia. El coste medio por paciente en tratamiento de reemplazo renal, estadio 5D, es seis veces mayor que el tratamiento de pacientes con infección por el VIH y 24 veces mayor que el tratamiento de pacientes con EPOC y asma. ⁽⁴⁾

En Latinoamérica se reportaron 11.508 trasplantes renales para el año 2012, de los cuales el 36% fueron realizados de órganos provenientes de trasplante de donante vivo. Los restantes trasplantes se realizaron a partir de 4,580 donantes cadavéricos.

La mortalidad por ERC en Cuba presenta una tasa de 101 a 132 fallecidos / 1 millón de habitantes y de 7/ 1millón en niños menores de 15 años. Las principales causas de ERC son: la diabetes mellitus (30 %), enfermedad hipertensiva (18 %), enfermedades urológicas (9 %), y glomerulopatías (7 %), lo que es evidente, el inmenso trabajo que queda por hacer para detectar a los pacientes con estas afecciones en la población, además de impactar sobre los factores de riesgos y causas de ambas entidades. ⁽⁵⁾

El Trasplante renal se ha consolidado como el mejor tratamiento para la Insuficiencia Renal Terminal al conseguir unos resultados comparables a otras técnicas médicas o quirúrgicas utilizadas en indicaciones complejas. ⁽⁶⁾

El primer trasplante renal realizado con éxito en el mundo data del año 1954 y fue llevado a cabo en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston por el grupo de Meryll y Murray. Se trató de un trasplante renal de vivo efectuado entre gemelos univitelinos, salvándose el principal obstáculo que había impedido el éxito de intentos previos de trasplante renal: la activación del sistema inmunológico y la pérdida inmediata de función del injerto por fenómenos aloantígeno-dependientes. ⁽⁷⁾

Este primer trasplante marcó el inicio de una etapa en la historia del trasplante de órganos en la que el donante era una persona viva, inicialmente con una relación genética con su receptor. Los avances en la inmunosupresión permitieron con el paso de los años el trasplante entre personas no relacionadas genéticamente. En paralelo, la descripción y aceptación generalizada del concepto de muerte encefálica dieron lugar a una segunda etapa de predominio de trasplante renal con donante fallecido, si bien con marcadas diferencias según el ámbito geográfico considerado. ⁽⁸⁾

En países en los que se ha desarrollado un sistema de donación de personas fallecidas, el trasplante renal de vivo ha resurgido en los últimos años como un procedimiento complementario a la hora de incrementar la disponibilidad de riñones para trasplante. Por el contrario, en países donde no ha llegado a desarrollarse un sistema de donación con donante fallecido, bien por razones

culturales, religiosas, sanitarias y/o bien por razones socioeconómicas, el trasplante renal ha venido efectuándose mayoritaria o exclusivamente a expensas de la donación de vivo. ⁽⁹⁾

La aparición de episodios de rechazo agudo se correlaciona con una supervivencia menor del injerto renal. En la literatura existen múltiples publicaciones basadas en análisis univariantes acerca del efecto negativo que ejercen los episodios de rechazo agudo sobre la evolución del injerto. Sin embargo, mientras la mayoría de los autores defienden que la aparición de episodios de rechazo agudo condiciona el desarrollo de disfunción crónica del injerto, algunos apoyan lo contrario. No obstante, en la mayoría de los trabajos se demuestra que, tanto el número de episodios de rechazo agudo como su intensidad, son factores pronósticos definitivos en la supervivencia del injerto renal. ⁽¹⁰⁾

Debido al desarrollo de nuevas pautas inmunosupresoras en las últimas décadas, la incidencia de rechazo agudo ha disminuido considerablemente. La supervivencia del injerto a corto plazo también ha mejorado, pasando de una probabilidad de pérdida del injerto por cualquier causa durante el primer año postrasplante renal del 9,1% en el año 2000 al 7,7% en 2011. ⁽¹¹⁾ Este beneficio, sin embargo, no se refleja en una mejoría significativa de la supervivencia del injerto a largo plazo. ⁽¹²⁻¹⁴⁾

Por otra parte, la disfunción crónica del injerto también conocida por ciertos autores como rechazo crónico, es la causa más frecuente de pérdida del injerto renal después del primer año. Este diagnóstico determina una entidad clínico

-patológica mal definida de etiología multifactorial cuya exacta incidencia se desconoce, puesto que actualmente no hay un criterio diagnóstico universal. Clínicamente se sospecha el diagnóstico ante un deterioro gradual de la función del injerto renal, manifestado como un aumento progresivo de la creatinina plasmática, la proteinuria y la hipertensión. ⁽¹⁵⁾

La supervivencia del injerto renal a corto plazo ha mejorado en las dos últimas décadas debido a la incorporación de nuevas y más potentes drogas inmunosupresoras (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil y rapamicina), mejoría de las técnicas quirúrgicas y cuidados postoperatorios, y disponibilidad de fármacos antivirales más efectivos. Sin embargo, la tasa de injertos perdidos a largo plazo apenas se ha modificado. La supervivencia del primer injerto renal a los diez años todavía sigue oscilando, según las series, entre el 24 y el 50%. ⁽¹⁶⁾

En la mayoría de los trasplantes renales la masa nefronal es relativamente insuficiente para las necesidades del paciente, pudiéndose presentar los cambios secundarios a la disminución de la masa renal sobreañadidos a los efectos propios del rechazo. ⁽¹⁷⁾

Los potenciales factores de riesgo que pueden contribuir a la progresión de la insuficiencia renal, también pueden ser operativos en el trasplante renal: hipertensión arterial sistémica, proteinuria e hiperlipidemia. Adicionalmente, el uso como inmunosupresores de los anticalcineurínicos puede participar en el deterioro de la función renal. Asimismo, la procedencia del injerto y las características del receptor pueden condicionar la supervivencia futura. ⁽¹⁸⁾

La evolución de la función renal a largo plazo en el trasplante renal es motivo de discusión, existiendo trabajos que defienden su estabilización frente a otros que muestran un deterioro progresivo. ⁽¹⁹⁾

Basados en estas evidencias, se propone la realización de la siguiente investigación, que tiene como objetivo identificar la progresión de la ERC en los pacientes trasplantados en nuestro centro y determinar cuáles son los factores pronósticos relacionados con esta progresión.

Problema Científico:

¿Cuál es la progresión de la ERC en los pacientes trasplantados y los factores pronósticos que se relacionan con esta en los pacientes atendidos en el Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”?

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

Definición de Enfermedad Renal Crónica.

La ERC es un término genérico que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. La variabilidad de su expresión clínica es debida, al menos en parte, a su etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal), su severidad y el grado de progresión. En el año 2002, la publicación de las guías K/DOQI (*Kidney Disease Outcome Quality Initiative*) por parte de la *National Kidney Foundation* (NKF) sobre definición, evaluación y clasificación de la ERC, supuso un paso importante en el reconocimiento de su importancia, tal y como ha sido mencionado anteriormente, promoviéndose por primera vez una clasificación basada en estadios de severidad, definidos por el filtrado glomerular (FG) además del diagnóstico clínico. ⁽²⁰⁾

Todas las guías posteriores incluyendo las guías KDIGO 2012 (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) publicadas en 2013 ^(21, 22) han confirmado la definición de ERC (independientemente del diagnóstico clínico), como la presencia durante al menos tres meses de al menos una de las siguientes situaciones:

- FG inferior a 60 ml/min/1,73 m².
- Lesión renal, definida por la presencia de anormalidades estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG. Las guías explicitan “con implicaciones para la salud”.

La lesión renal se pone de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal (enfermedades glomerulares, vasculares, túbulo-intersticiales) o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones hidroelectrolíticas o de otro tipo secundarias a patología tubular o a través de técnicas de imagen. ^(21, 22)

La duración es importante para distinguir la ERC de la patología aguda. Esta definición ha sido aceptada por diversas sociedades científicas (no sólo nefrológicas) y es independiente de la edad, aunque ésta puede determinar la necesidad o no de asistencia personalizada o la relativa urgencia de la misma. ^(21, 22)

Aspectos generales del trasplante y el receptor

Dependiendo de la fuente del órgano receptor, el trasplante de riñón es típicamente clasificado como de donante fallecido (cadavérico), o como trasplante de donante vivo. Los trasplantes renales de donantes vivos se caracterizan como trasplante emparentado genéticamente (pariente-vivo) o trasplante no emparentado (no emparentado-vivo), dependiendo de si hay o no una relación biológica entre el donante y el receptor. ⁽²³⁾

El objetivo fundamental en el trasplante renal en los próximos años es sin duda la reducción en las pérdidas de injertos a largo plazo y disminuir la mortalidad de los pacientes que tienen un injerto funcional, mortalidad que es mayoritariamente de origen cardiovascular y secundaria al desarrollo de neoplasias malignas. ⁽²³⁾

La selección definitiva del receptor se hace entre los pacientes en diálisis que están en una lista de espera computarizada, donde se recogen los aspectos más importantes para la selección cuando hay un donante. Están ordenados por grupo sanguíneo ABO y quedan reflejados: la edad, el grado de sensibilización HLA, si ha tenido trasplantes previos, la serología viral y el grado de urgencia. ⁽²³⁾

Las principales consideraciones para escoger a donantes son las siguientes:
(9)

- ☐ Los donadores vivos deben estar normales en la examinación física.
- ☐ Grupo Sanguíneo ABO compatible.
- ☐ Descartar malformaciones vasculares.
- ☐ Descartar la existencia de enfermedad neoplásica maligna.
- ☐ Descartar infección por Hepatitis C y VIH.

Existe un aumento del riesgo de rechazo agudo cuando el donante es de edad avanzada, tiene falla renal, y cuando el riñón tiene un período prolongado de isquemia fría. Algunos centros en EE.UU. están ahora trasplantando a pacientes con hepatitis y VIH, dentro de protocolos estrictos para determinar los riesgos y beneficios del trasplante sobre la diálisis. Pero pasarán décadas hasta que esta práctica sea aceptada globalmente. ⁽²⁴⁾

Ciertas características del donante (edad, presencia de hipotensión o hipertensión, diabetes, falla renal, donación luego de la muerte cardíaca e isquemia prolongada del injerto debido a retraso en el traslado del órgano) influyen la decisión de aceptar o descartar el órgano de un donante

cadavérico. Los órganos obtenidos de un esposo/a, amigo, o un donador altruista en óptimas condiciones fisiológicas y con tiempos de isquemia menores lleva a excelentes resultados, aun cuando las diferencias genéticas y HLA sean mayores. ⁽²⁵⁾

Algunas de las contraindicaciones absolutas para trasplante son la presencia de pruebas cruzadas positivas debido a antígenos potencialmente dañinos para el aloinjerto; antígenos que pueden causar rechazo temprano incluyen antígenos del grupo sanguíneo ABO, anticuerpos anti-antígeno leucocitario humano (HLA) clase I (A, B, C) o clase II (DP, DQ, DR). ⁽¹⁰⁾

El receptor de un trasplante es previamente seleccionado de acuerdo a protocolos establecidos internacionalmente, en los que se determinan las siguientes contraindicaciones: ⁽⁹⁾

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- ☐ Infección por VIH
- ☐ Neoplasia
- ☐ Arteriosclerosis generalizada
- ☐ Psicosis no controlada
- ☐ Afectación grave incontrolable de varios órganos vitales

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- ☐ Edad avanzada del paciente (> 75 años)
- ☐ Diabetes
- ☐ Enfermedad cardiovascular

- Hepatopatía crónica avanzada
- Anomalías de la vía urinaria
- Tumores malignos previos

Rechazo agudo del aloinjerto

El rechazo agudo del aloinjerto se clasifica en mediado por linfocitos T (rechazo celular agudo, RCA) o mediado por anticuerpos (rechazo humoral agudo, RHuA) con arreglo a los criterios de Banff más recientes. El infiltrado tubulo-intersticial de linfocitos T, macrófagos y, en menor medida, neutrófilos que invade el epitelio tubular es un rasgo distintivo del RCA mediado por linfocitos T. ⁽²⁶⁾

El rechazo humoral acompaña generalmente al RCA y provoca los mismos signos clínicos. Al igual que en el RCA, el diagnóstico de RHuA resulta evidente en la biopsia del aloinjerto renal. Puede clasificarse en rechazo mediado por anticuerpos capilar o arterial. Durante el rechazo humoral postoperatorio se forman anticuerpos contra el antígeno del donante en el endotelio. En el 20 %-25 % de los casos, estos anticuerpos pueden detectarse en el suero durante el rechazo. El RHuA se encuentra infra-diagnosticado. En la biopsia, el aspecto puede ser de edema y hemorragia con necrosis focal. Con arreglo a los criterios de Banff actuales, se requiere la fracción C4d del complemento en la biopsia renal para el diagnóstico. Lógicamente, el pronóstico es peor que cuando sólo hay RCA. ⁽²⁶⁾

Como es imposible diferenciar el rechazo agudo de otras causas de disfunción renal (por ejemplo, necrosis tubular aguda) a partir exclusivamente de

indicadores clínicos, se requiere una biopsia para diagnosticar y tratar correctamente al paciente. Cuando es posible, todos los rechazos deben confirmarse mediante biopsia renal y graduarse con arreglo a los criterios de Banff más recientes, excepto cuando existen contraindicaciones de una biopsia renal. La biopsia del trasplante renal ha de realizarse preferiblemente bajo control ecográfico, utilizando un sistema automático de biopsia por punción. ⁽²⁷⁾

Disfunción crónica del injerto.

La disfunción crónica del injerto/rechazo crónico, clínicamente se manifiesta como un deterioro lento y progresivo de la función renal en ausencia de otras causas específicas; este deterioro progresivo de la función renal se puede demostrar observando la pendiente inversa de la creatinina sérica frente al tiempo. ⁽²⁸⁾

El empeoramiento lento y progresivo de la función renal asociado a veces a hipertensión arterial y/o proteinuria nos sugiere desde el punto de vista clínico el diagnóstico de disfunción crónica del injerto renal / rechazo crónico. La proteinuria es generalmente moderada (1- 3 g/24h), aunque puede llegar a tener rango nefrótico; de hecho la disfunción crónica del injerto es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el trasplante renal. ⁽²⁸⁾

La histocompatibilidad (HLA) sigue siendo muy importante en el trasplante renal porque el resultado del mismo se correlaciona con el número de incompatibilidades HLA. La incompatibilidad HLA puede provocar una proliferación y activación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ del receptor, con

activación concomitante de la producción de aloanticuerpos de linfocitos B. Esto da lugar a un rechazo celular y humoral del injerto. ⁽²⁹⁾

Los antígenos HLA muestran un polimorfismo notable. Las pruebas de histocompatibilidad deben centrarse en los antígenos HLA, que influyen en las tasas de rechazo. Los fenotipos HLA-A, HLA-B y HLA-DR deben determinarse en todos los posibles receptores y donantes. Los riñones de donantes fallecidos han de asignarse preferentemente a posibles receptores con el menor número de incompatibilidades HLA. Esto también es cierto en el trasplante de donante vivo, aunque la compatibilidad HLA es menos importante en este trasplante que en el de donante fallecido. En el trasplante de donante vivo pueden reducirse al mínimo otros factores de riesgo de rechazo del injerto, por ejemplo, tiempo de isquemia fría, muerte cerebral y edad del donante. ⁽²⁹⁾

Los cambios anatomo-patológicos de la disfunción crónica del injerto son principalmente corticales y afectan a todas las estructuras del parénquima renal, observándose lesiones en arterias, glomérulos intersticio y túbulos. Las paredes de las arterias aparecen engrosadas por fibrosis de la íntima y, a veces, de la media, infiltración celular de leucocitos mononucleares y disrupción con duplicación de la lámina elástica interna, provocando todo ello una estrechez de la luz vascular. Se ha propuesto que la lesión, mediada por inflamación, ocurre a nivel endotelial, originando posteriormente engrosamiento de la íntima y estrechez de la luz vascular. ⁽³⁰⁾

A nivel glomerular, las paredes de los capilares se encuentran engrosadas, mostrando ocasionalmente apariencia de doble contorno, hallazgo considerado como más específico de rechazo crónico del injerto en la clasificación de Banff. Los glomérulos pueden aparecer aumentados de tamaño, con apariencia de patrón lobular, así como con esclerosis segmentaria y/o global. Con menos frecuencia puede observarse mesangiólisis o disolución de la matriz mesangial, que origina microaneurismas en los capilares. El intersticio presenta alteraciones inespecíficas consistentes en fibrosis parcheada e infiltrado focal de linfocitos, células plasmáticas y cebadas, asociado a atrofia tubular. La membrana basal de los capilares peritubulares puede presentar cambios relativamente específicos de desdoblamiento y laminación; estas alteraciones aparecen en el 60% de los pacientes. ⁽³⁰⁾

La presencia de una marcada fibrosis intersticial debida a rechazo crónico del trasplante se debe diferenciar de la fibrosis inducida por toxicidad por inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus). La aparición de glomerulopatía del trasplante y fibrosis arterial (interlobular, arcuata) con o sin inflamación es sugestiva de rechazo crónico del injerto. ⁽³¹⁾

La detección de cambios hialinos arteriolares, recientemente formados, es específico de nefrotoxicidad por ciclosporina. Sin embargo, el rechazo crónico del trasplante puede presentarse sin estas alteraciones características, y los cambios arteriolares sugestivos de toxicidad por ciclosporina pueden no ser de reciente aparición. ⁽³¹⁾

Por tanto, a veces es difícil distinguir mediante microscopía óptica, entre ambas posibilidades diagnósticas. Además, en ocasiones coexisten en un mismo paciente cambios patológicos de ambas entidades. ⁽³¹⁾

Causas inmunológicas

Histocompatibilidad

La participación de factores inmunológicos en la etiopatogenia de la disfunción crónica del injerto, se hace evidente, a partir de la observación de que los injertos renales con mejor compatibilidad y procedentes de vivos tienen mayor supervivencia que los injertos renales procedentes de cadáver, por tanto se debe hacer, cuando sea posible, una buena selección del receptor en función del grado de histocompatibilidad con el donante. ⁽³²⁾

Rechazo agudo

Parece claro que en la aparición de episodios de rechazo agudo se correlaciona con una supervivencia menor del injerto renal. En la literatura existen múltiples publicaciones basadas en análisis univariantes acerca del efecto negativo que ejercen los episodios de rechazo agudo sobre la evolución del injerto. Sin embargo, mientras la mayoría de los autores defienden que la aparición de episodios de rechazo agudo condiciona el desarrollo de disfunción crónica del injerto, algunos apoyan lo contrario. No obstante, en la mayoría de los trabajos se demuestra que, tanto el número de episodios de rechazo agudo como su intensidad, son factores pronósticos definitivos en la supervivencia del injerto renal.

Tratamiento inmunosupresor

La inmunosupresión ha mejorado notablemente en la década pasada. En efecto, hemos pasado de la terapia inmunosupresora estándar a la posibilidad de personalizar el tratamiento en función de los diferentes factores de riesgo. Esto ha sido posible gracias a la aparición de nuevas opciones terapéuticas. Junto a los inmunosupresores clásicamente utilizados ciclosporina, azatioprina y esteroides han ido apareciendo nuevas drogas y mejoras en las formulaciones de algunas de ellas. ⁽³³⁾

La nueva formulación de la ciclosporina clásica (microemulsión) tiene un mejor perfil de absorción y es capaz de reducir la tasa de rechazos frente a la formula convencional. La aparición y utilización de un nuevo inhibidor de la calcineurina aparecido en los años 90, tacrolimus (FK-506), sólo o en combinación con otros fármacos ha permitido reducir el número de episodios de rechazo de forma significativa. El factor limitante de este grupo de fármacos es su nefrotoxicidad; esta es la gran paradoja de los inhibidores de la calcineurina. ⁽³⁴⁾

Esteroides

Utilizados desde el principio y a pesar de sus conocidos e indeseables efectos secundarios, todavía son utilizados en la mayoría de los trasplantes renales. El beneficio de la supresión de los esteroides en triple terapia con ciclosporina y azatioprina no está claro. En la literatura existen datos contradictorios. ⁽³⁵⁾

Azatioprina

La utilización de azatioprina no modifica la vida media del injerto. En efecto los datos del *Collaborative Transplant Study Registry* no encontraron una diferencia significativa en la vida media de los injertos del grupo de tratados con ciclosporina y esteroides frente a los tratados con ciclosporina, esteroides y azatioprina. ⁽³⁶⁾

Micofenolato mofetil

El MMF utilizado conjuntamente con ciclosporina disminuye la incidencia de rechazo un 50% en los seis primeros meses postrasplante, en comparación con placebo o azatioprina. La utilización de micofenolato mofetil reduce la incidencia de disfunción crónica del injerto independientemente de los episodios de rechazo agudo. ⁽³⁷⁾

Tacrolimus (FK-506)

En varios ensayos multicéntricos aleatorizados tanto en Europa como en los EE.UU. y Canadá, tacrolimus ha demostrado una reducción significativa en la incidencia y severidad del rechazo agudo comprobado con biopsia renal en comparación con ciclosporina convencional y con ciclosporina-microemulsión neoral. ⁽³⁸⁾

Causas no inmunológicas

Además de las causas inmunológicas, existen factores de naturaleza no inmune que se asocian al fracaso del injerto a largo plazo:

Edad del donante

Se ha demostrado un fuerte impacto negativo de la edad del donante sobre la supervivencia del injerto y la vida media del mismo, atribuyendo el efecto a una deficiencia relativa del número de nefronas. ⁽³⁹⁾

Injerto renal inicialmente no funcionante y/o retraso en la función del injerto.

El fracaso funcional del injerto en el postoperatorio inmediato puede obedecer a diversas causas. La causa más frecuente es la necrosis tubular aguda, con una incidencia del 15-40 % de los trasplantes procedente de cadáver. Parece claro que los injertos sometidos a mayor tiempo de isquemia tienen una supervivencia menor. Estas complicaciones iniciales de los injertos pueden disminuir las nefronas funcionantes y originar en las nefronas remanentes una situación de hiperfiltración y aumento de presión hidrostática capilar glomerular. ⁽⁴⁰⁾

Dosis de nefronas e hiperfiltración glomerular

Con el trasplante renal se aporta la mitad del número de nefronas, respecto a un sujeto sano con sus dos riñones nativos. En estas condiciones la demanda funcional renal del receptor es mayor que la realizada por las nefronas funcionales trasplantadas, originando que el injerto sea más susceptible a un deterioro crónico de su función. De hecho, después del trasplante renal se observa una hipertrofia glomerular, el incremento de su tasa de filtración y de la presión hidrostática del capilar glomerular. ⁽⁴⁰⁾

En ocasiones, en el riñón trasplantado se observan glomérulos con áreas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Estas lesiones probablemente ocurren en glomérulos hipertróficos con hipertensión intraglomerular que, progresivamente, evolucionan a glomeruloesclerosis. Cuando el volumen renal trasplantado es pequeño para el volumen corporal del receptor, la supervivencia del injerto es menor. Esto se ha observado en injertos procedentes de niños y mujeres que se trasplantan a adultos y hombres respectivamente, así como en injertos trasplantados a adultos de más de 100 Kg de peso. ⁽⁴⁰⁾

Hipertensión arterial

La prevalencia de la hipertensión post-trasplante es del 50% en la mayoría de las series publicadas. La hipertensión arterial se asocia a una peor supervivencia del paciente y del injerto renal a medio y largo plazos.

En efecto, la presencia de hipertensión arterial al año del trasplante se ha correlacionado con una peor supervivencia del injerto a los tres años. También se ha correlacionado la intensidad de la hipertensión arterial con la rapidez de progresión de la disfunción del injerto y gravedad de las lesiones histológicas en pacientes con disfunción crónica del injerto. ⁽⁴¹⁾

CAPÍTULO II. OBJETIVOS

1. Describir las características clínico-demográficas de los pacientes trasplantados.
2. Estimar el riesgo de regresar a diálisis.
3. Describir la progresión de la enfermedad renal según variables seleccionadas.

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODO

III.1. Diseño del Estudio y Contexto

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal de corte retrospectivo. Los pacientes trasplantados durante los años 2012 - 2014, del Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López” (INEF); fueron analizados retrospectivamente durante un período de seguimiento de al menos dos años. Las variables estudiadas fueron: edad del donante y del receptor, sexo del donante y del receptor, peso, talla, índice de masa corporal, causa de ERC del receptor, función renal inicial del injerto, rechazo agudo previo, número de compatibilidades, cifras de tensión arterial, proteinuria al inicio del trasplante renal, así como su seguimiento (retorno a diálisis, vivo o fallecido) y tasa de filtrado glomerular.

III.2. Universo

El universo del estudio estuvo constituido por todos los pacientes que recibieron trasplante renal y que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión

- Pacientes trasplantados renales que cumplieron dos años de seguimiento.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica y que no tengan dos años de seguimiento.

III.3. Muestra en estudio

Estuvo compuesta por un total de 105 pacientes provenientes del universo, que fueron trasplantados en el INEF durante el periodo en estudio señalado.

III.4. Operacionalización de las variables

En la tabla 1 se resumieron las variables en estudio, sus clasificaciones, definiciones y niveles de medición.

Tabla 1. Clasificación y Descripción de las Variables en Estudio.

Variables	Clasificación	Objetivo que cumplimenta	Descripción	Nivel de Medición
Edad del donante	Cualitativa ordinal	1	Según los años de vida cumplidos	< 40 años 40-49 años 50-56 años > 56 años
Edad del receptor	Cualitativa ordinal	1	Según los años de vida cumplidos	< 18 años 18-25 años 26-40 años > 40 años
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	1	Según el sexo biológico	Masculino o Femenino
Peso	Cuantitativa continua	1	Según peso del paciente	Kg
Talla	Cuantitativa continua	1	Según talla del paciente	Cm
IMC	Cuantitativa continua	1	Según fórmula de Quetelet	Kg/m ²
Causa de la ERC	Cualitativa Nominal Politómica	1	Según la causa de la ERC del receptor	DM, HTA, PQRAD Glomerulopatía, Idiopática, Otras

Función Renal Inicial del injerto	Cualitativa Nominal Dicotómica	2 y 3	Según función renal al inicio del trasplante renal	Buena o Diferida
Compatibilidades HLA	Cuantitativa Discreta	2 y 3	Según el número de compatibilidades HLA entre donante y receptor	Números
Rechazo Agudo	Cualitativa Nominal Dicotómica	2 y 3	Según haya realizado rechazo agudo o no	Sin rechazo o Rechazo previo
Cifras de Tensión Arterial	Cualitativa Nominal Politómica	2 y 3	Según las cifras de tensión arterial al inicio del trasplante renal	Hipertensión Leve, Moderada y Severa
Proteinuria	Cualitativa Nominal Politómica	2 y 3	Según el grado de proteinuria al inicio del trasplante renal	Negativa, Leve, Moderada y Severa
Seguimiento	Cualitativa Nominal Politómica	3	Según el acontecimiento del paciente durante el tiempo de estudio	Retorno a diálisis, Vivo o Fallecido
Tasa de Filtrado Glomerular	Cuantitativa Continúa	3	Según CKD-EPI	En ml/min/1.73m ²

PQRAD: Poliquistosis renal autosómica dominante; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; HLA: antígeno leucocitario humano.

Función renal inicial del injerto (Buena o Diferida): La catalogación de la función inicial del injerto se realiza en base a la evolución en la primera semana post-trasplante. Se consideraron injertos inicialmente no funcionantes aquellos casos en que se presentó una de las siguientes condiciones: a) creatinina sérica > 5,5 mg/dl a lo largo de la primera semana; b) necesitar más de una hemodiálisis o c) retraso de más de dos días en tener diuresis de 1 litro en 24 horas. En los casos en que no se presentó alguna de las condiciones citadas se consideró que el injerto tenía buena función inicial.

Sin rechazo o con rechazo: El diagnóstico de los episodios de rechazo agudo se basó en criterios clínicos y/o histológicos.

Proteinuria: Se definió como la excreción de proteína por la orina y se clasificó como Negativa aquella que su valor osciló entre 0 - 0.25, Leve entre 0.26 - 1, Moderada 1.01 - 3, y Severa aquella con valor $\geq$ a 3 g/día.

Progresión: Queda definida por una disminución en la tasa de filtrado glomerular $\geq$ 3ml/min sobre su filtrado glomerular basal.

Recogida de Datos

Los datos del estudio se registraron en el Modelo de Recogida de Datos (ver anexo 1) y se almacenaron digitalmente mediante el programa IBM SPSS Statistics v.21.0, para su posterior procesamiento estadístico. Estos documentos fueron guardados como mínimo durante cinco años.

III.5. Análisis Estadístico

Las variables cualitativas se agruparon en números absolutos y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se mostraron como media y desviación estándar (DE) o mediana con rango intercuartil (RIQ), según la normalidad de la población.

Para establecer diferencias entre las variables cualitativas, se empleó la prueba de chi cuadrado (X^2) o test exacto de Fisher, según fuese apropiado. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney según la normalidad de la población entre los grupos de comparación.

Las pruebas estadísticas se consideraron significativas con una p bilateral ≤ 0.05 .

Para estimar la evolución de la tasa de filtrado glomerular según el sexo del donante y del receptor, se aplicó además el test de permutaciones de una vía basado en el sistema Monte-Carlo. Para identificar los factores relacionados con el riesgo de progresión de la enfermedad, se aplicó además el modelo de regresión de Cox.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM® SPSS® v. 21.

III.6. Consideraciones Éticas

El Proyecto de esta investigación fue aprobado previamente por el Comité de Ética y el Consejo Científico del hospital. La investigación se realizó de acuerdo con los Principios de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (52), con el ánimo de beneficencia y nunca maleficencia.

Bajo ningún concepto se reveló la identidad de los pacientes en ningún foro científico o publicación. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los enfermos, por lo que los datos se manejaron a través de las iniciales de los mismos.

CAPÍTULO IV. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

IV.1. Resultados

Características clínico-demográficas de los pacientes trasplantados.

Tabla 1. Trasplante y enfermedad causal según estado del paciente al final del seguimiento. INEF 2012-2014.

Variables	Total N=105	Fallecidos N=3	Retorno a diálisis N=23	No Retorno a diálisis N=79	p-valor
Trasplante:					0.018
1er trasplante cadáver	58 (55.2%)	0 (0.00%)	12 (52.2%)	46 (58.2%)	
2do trasplante cadáver	12 (11.4%)	0 (0.00%)	6 (26.1%)	6 (7.59%)	
Donante vivo emparentado	35 (33.3%)	3 (100%)	5 (21.7%)	27 (34.2%)	
Enfermedad causal:					0.218
DESCONOCIDA	39 (37.1%)	2 (66.7%)	6 (26.1%)	31 (39.2%)	
DIABETES MELLITUS	8 (7.62%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (10.1%)	
GLOMERULOPATÍA	18 (17.1%)	0 (0.00%)	6 (26.1%)	12 (15.2%)	
HTA	18 (17.1%)	0 (0.00%)	5 (21.7%)	13 (16.5%)	
PQRAD	15 (14.3%)	0 (0.00%)	3 (13.0%)	12 (15.2%)	
Otras	7 (6.67%)	1 (33.3%)	3 (13.0%)	3 (3.80%)	

HTA: hipertensión arterial; PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante.

Se incluyeron un total de 105 pacientes, de los cuales tres fallecieron (2,9 %) durante el periodo de observación de dos años, 23 retornaron a diálisis, lo que representa el 21,9 % del total, mientras que los 79 restantes no retornaron a diálisis durante el tiempo de seguimiento, para un 75,2 %. En la Tabla 1 se observa que la mayoría de los pacientes recibieron un primer trasplante de cadáver, mientras que la tercera parte (33,3 %) recibieron el trasplante de un donador vivo emparentado. Los tres pacientes que fallecieron habían recibido el trasplante de donador vivo emparentado. En relación con la causa de la enfermedad, predominaron los pacientes con causa desconocida y en menor porcentaje la diabetes mellitus, glomerulopatía, la HTA y la PQRAD. La

mayoría de los pacientes que fallecieron tenían enfermedades de causa desconocida o por otras causas.

Tabla 2. Variables socio-demográficas según estado del paciente al final del seguimiento. INEF 2012-2014.

Variables	Total N=105	Fallecido N=3	Retorno a diálisis N=23	No Retorno a diálisis N=79	p-valor
Edad receptor:					0.667
< 40 años	40 (38.1%)	0 (0.00%)	9 (39.1%)	31 (39.2%)	
40-49 años	37 (35.2%)	1 (33.3%)	8 (34.8%)	28 (35.4%)	
50-56 años	17 (16.2%)	1 (33.3%)	4 (17.4%)	12 (15.2%)	
> 56 años	11 (10.5%)	1 (33.3%)	2 (8.70%)	8 (10.1%)	
Edad donante:					0.734
< 18 años	2 (1.90%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.53%)	
18-25 años	13 (12.4%)	0 (0.00%)	1 (4.35%)	12 (15.2%)	
26-40 años	29 (27.6%)	1 (33.3%)	8 (34.8%)	20 (25.3%)	
> 40 años	61 (58.1%)	2 (66.7%)	14 (60.9%)	45 (57.0%)	
Sexo receptor:					1.000
Masculino	69 (65.7%)	2 (66.7%)	15 (65.2%)	52 (65.8%)	
Femenino	36 (34.3%)	1 (33.3%)	8 (34.8%)	27 (34.2%)	
Sexo donante:					0.334
Masculino	60 (57.1%)	3 (100%)	14 (60.9%)	43 (54.4%)	
Femenino	45 (42.9%)	0 (0.00%)	9 (39.1%)	36 (45.6%)	
Color piel:					0.615
Blanco	31 (29.5%)	2 (66.7%)	5 (21.7%)	24 (30.4%)	
Negro	18 (17.1%)	0 (0.00%)	5 (21.7%)	13 (16.5%)	
Mestizo	56 (53.3%)	1 (33.3%)	13 (56.5%)	42 (53.2%)	

La Tabla 2 muestra las variables socio-demográficos de los pacientes en estudio. La mayoría de los receptores del trasplante tenían una edad menor de 49 años (73.3 %), mientras que en los donantes el 58.1 % tenía una edad mayor de 40 años. Tanto para los donantes como para los receptores, en los pacientes fallecidos se encontró un porcentaje mayor de individuos con edad mayor de 40 años. Respecto a la distribución por sexo, el 65.7 % de los

receptores eran hombres y en los donantes el 57.1 %, sin encontrarse diferencias respecto a los fallecidos. En relación con el color de la piel, el 53.3 % de los pacientes incluidos eran mestizos y el 29.5 % blancos, los que predominaron en el grupo de pacientes fallecidos, aunque sin diferencias significativas.

Tabla 3. Variables clínicas según estado del paciente al final del seguimiento. INEF 2012-2014.

Variables	Total N=105	Fallecido N=3	Retorno a diálisis N=23	No Retorno a diálisis N=79	p-valor
Peso (Kg)	66.4 (12.0)	64.7 (11.9)	64.8 (12.5)	66.9 (11.9)	0.752
Talla (cm)	168 (8.65)	160 (10.0)	167 (10.5)	168 (7.99)	0.257
IMC (m²)	0.23 (0.03)	0.25 (0.03)	0.23 (0.02)	0.24 (0.03)	0.464
HLA	2.74 (1.37)	4.33 (0.58)	2.43 (0.90)	2.77 (1.46)	0.070
Función renal:					<0.001
Buena	59 (56.2%)	3 (100%)	1 (4.35%)	55 (69.6%)	
Diferida	46 (43.8%)	0 (0.00%)	22 (95.7%)	24 (30.4%)	
Rechazo:					1.000
Sin rechazo	92 (87.6%)	3 (100%)	20 (87.0%)	69 (87.3%)	
Rechazo previo	13 (12.4%)	0 (0.00%)	3 (13.0%)	10 (12.7%)	
TAS: (mmHg)					0.217
<140	60 (57.1%)	1 (33.3%)	11 (47.8%)	48 (60.8%)	
140-169	44 (41.9%)	2 (66.7%)	11 (47.8%)	31 (39.2%)	
>=170	1 (0.95%)	0 (0.00%)	1 (4.35%)	0 (0.00%)	
Proteinuria: (g/24h)					0.328
0-0.25	79 (75.2%)	3 (100%)	19 (82.6%)	57 (72.2%)	
0.26-1	24 (22.9%)	0 (0.00%)	3 (13.0%)	21 (26.6%)	
1.01-3.0	2 (1.90%)	0 (0.00%)	1 (4.35%)	1 (1.27%)	

IMC: índice de masa corporal; HLA: antígeno leucocitario humano; TAS: tensión arterial sistólica.

En la Tabla 3 se observa que, de acuerdo con las variables antropométricas, la media del IMC de los pacientes se encuentra en el rango de normopeso. La función inicial del injerto renal fue buena en el 56.2 % de los pacientes, mientras que el 12.4 % tenía el antecedente de rechazo previo. El 57.1 % tenía

una TAS <140 y la proteinuria entre 0-0.25 estuvo presente en el 75.2 % de los pacientes.

Estimar el riesgo de regresar a diálisis.

Tabla 4. Riesgo de retorno a diálisis en pacientes trasplantados vivos al final del seguimiento. INEF 2012-2014

Tiempo*	n.risk	n.event	estimate
3	102	19	0.814
6	83	1	0.804
12	82	1	0.794
18	81	1	0.784
24	80	1	0.775
27	79	0	0.775

*Tiempo en meses

En la Tabla 4 se observa que la mayoría de los pacientes trasplantados vivos que regresaron a diálisis lo hicieron en los tres primeros meses postrasplante (19 de 23 para un 82,6 %), pudiendo estar en relación con las diferentes causas de disfunción temprana del injerto.

Tabla 5. Regreso a diálisis según variables seleccionadas.

Variables	No event N=79	Event N=23	HR	p- valor
Trasplante:				0.036
1er trasplante cadáver	46 (58.2%)	12 (52.2%)	Ref.	
2do trasplante cadáver	6 (7.59%)	6 (26.1%)	3.12 [1.17;8.33]	
Donante vivo emparentado	27 (34.2%)	5 (21.7%)		
Enfermedad causal:				0.183
DESCONOCIDA	31 (39.2%)	6 (26.1%)	Ref.	
DM	8 (10.1%)	0 (0.00%)		
GLOMERULOPATIA	12 (15.2%)	6 (26.1%)		
HTA	13 (16.5%)	5 (21.7%)		
PQRAD	12 (15.2%)	3 (13.0%)		
Otras	3 (3.80%)	3 (13.0%)		

Edad real receptor	43.2 (11.7)	43.3 (12.9)		0.991
Edad donante:				0.432
< 18 años	2 (2.53%)	0 (0.00%)	Ref.	
18-25 años	12 (15.2%)	1 (4.35%)		
26-40 años	20 (25.3%)	8 (34.8%)		
> 40 años	45 (57.0%)	14 (60.9%)		
Sexo receptor:				0.964
Masculino	52 (65.8%)	15 (65.2%)	Ref.	
Femenino	27 (34.2%)	8 (34.8%)		
Sexo donante:				0.590
Masculino	43 (54.4%)	14 (60.9%)	Ref.	
Femenino	36 (45.6%)	9 (39.1%)		
Peso	66.9 (11.9)	64.8 (12.5)		0.509
Peso donante	71.2 (12.9)	69.3 (14.0)		0.607
Color piel:				0.671
Blanco	24 (30.4%)	5 (21.7%)	Ref.	
Negro	13 (16.5%)	5 (21.7%)		
Mestizo	42 (53.2%)	13 (56.5%)		
HLA	2.77 (1.46)	2.43 (0.90)		0.349
Función renal:				<0.001
Buena	55 (69.6%)	1 (4.35%)	Ref.	
Diferida	24 (30.4%)	22 (95.7%)	35.3 [4.76;263]	
Rechazo:				0.973
Sin rechazo	69 (87.3%)	20 (87.0%)	Ref.	
Rechazo previo	10 (12.7%)	3 (13.0%)	1.00 [0.30;3.38]	
Proteinuria: (g/24h)				0.310
0-0.25	57 (72.2%)	19 (82.6%)	Ref.	
0.26-1	21 (26.6%)	3 (13.0%)		
1.01-3.0	1 (1.27%)	1 (4.35%)		

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante; HLA: antígeno leucocitario humano.

El porcentaje de pacientes que recibieron segundo trasplante de cadáver fue significativamente mayor en los pacientes con retorno a diálisis (26.1 % frente a 7.59 %), con una probabilidad 3,12 veces mayor en este grupo. Otra variable que mostró relación significativa con el retorno a diálisis fue la función inicial del injerto renal, la que fue diferida en un porcentaje mayor en este grupo (95.7

% frente a 30.4 %), con una probabilidad 35.3 veces mayor de recibir diálisis para los pacientes trasplantados con función inicial del injerto renal diferida.

En los pacientes con retorno a diálisis también fueron más frecuentes la causa hipertensiva o la glomerulopatía, aunque sin mostrar diferencias significativas. El resto de las variables: edad, sexo, color de la piel, proteinuria y antecedente de rechazo, fueron bastante similares entre los grupos de comparación y tampoco mostraron diferencias significativas (Tabla 5).

Tabla 6. Modelo de regresión de Cox para variables relacionadas con el retorno a diálisis. INEF 2012-2014.

Variables	estimate	statistic	p.value
2do trasplante cadáver	1.265	1.616	0.106
Trasplante Donante vivo emparentado	1.551	1.835	0.067
Enf_causal DM	-16.603	-0.003	0.998
Enf_causal GLOMERULOPATIA	2.129	2.175	0.030
Enf_causal HTA	0.182	0.176	0.860
Enf_causal PQRAD	0.272	0.253	0.800
Enf_causal Otras	1.650	1.327	0.185
Edad_receptor.L	0.492	0.555	0.579
Edad_receptor.Q	-1.194	-1.294	0.196
Edad_receptor.C	-0.364	-0.440	0.660
Edad_donante.L	10.348	0.001	0.999
Edad_donante.Q	-7.845	-0.001	0.999
Edad_donante.C	4.370	0.002	0.999
Sexo receptor Femenino	-1.384	-1.391	0.164
Sexo donante Femenino	-0.765	-1.191	0.234
Color piel Negro	-0.444	-0.411	0.681
Color piel Mestizo	0.017	0.022	0.983
Peso	0.264	0.922	0.357
Talla	-0.243	-1.051	0.293
IMC	-70.381	-0.872	0.383
HLA	-0.031	-0.120	0.904
fun_renal Diferida	4.444	3.542	0.000
Rechazo Rechazo previo	-0.469	-0.369	0.712
TAS.L	13.925	0.001	0.999
TAS.Q	7.471	0.001	0.999

Proteinuria. L	-12.278	-0.001	0.999
Proteinuria. Q	-5.907	-0.001	0.999

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante; IMC: índice de masa corporal; HLA: antígeno leucocitario humano.

Con el modelo de regresión de Cox, la glomerulopatía y especialmente la función inicial diferida del injerto renal, fueron las variables que se relacionaron significativamente con una mayor probabilidad de retorno a diálisis en pacientes trasplantados (Tabla 6).

Describir la progresión de la enfermedad renal según variables seleccionadas.

Tabla 7. Modelo jerárquico mixto de regresión lineal longitudinal con pendiente aleatoria para la tasa de filtrado glomerular. INEF 2012-2014

Variables	estimate	statistic	p
Edad_donante. L	-24.1014	-3.2204	0.001
Edad_donante. Q	11.23087	1.80499	0.071
Edad_donante. C	0.530313	0.12270	0.902
Edad_real receptor	-0.446640	-2.9289	0.003
Sexo donante Femenino	1.026932	0.31298	0.754
Sexo receptor Femenino	-8.981632	-2.4614	0.013
Color piel Negro	4.768895	0.89654	0.369
Color piel Mestizo	0.330582	0.09219	0.926
Peso donante	0.375308	2.64580	0.008
Peso	-0.195559	-1.1898	0.234
HLA	2.615235	2.20261	0.027
Enf_causal DM	10.11534	1.77834	0.075
Enf_causal Glomerulopatía	-0.231705	-0.0474	0.962
Enf_causal HTA	-6.727657	-1.3635	0.172
Enf_causal PQRAD	0.305825	0.06274	0.949
Enf_causal otras	-4.665065	-0.6290	0.529

HLA: antígeno leucocitario humano; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante.

La Tabla 7 muestra que la edad del donante y del receptor, el sexo femenino, el peso del donante y el número de histocompatibilidades HLA, fueron las variables que se relacionaron de manera significativa con la tasa de filtrado glomerular.

Tabla 8. Evolución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) (ml/min) según sexo del donante y sexo del receptor (test de permutaciones de una vía basado en 9999 simulaciones tipo Monte-Carlo). INEF 2012-2014.

Trimestre evolutivo	Donante mujer	Donante varón	Donante p-valor	Receptor mujer	Receptor varón	Receptor p-valor
0	37.86±24.98	44.00±28.83	0.254	38.88±29.63	42.66±26.12	0.502
1	49.61±21.43	55.57±23.75	0.231	50.21±25.37	54.40±21.42	0.422
2	44.74±14.32	52.85±22.00	0.055	44.56±19.29	51.91±19.09	0.092
3	45.09±15.41	51.07±17.38	0.103	40.86±18.46	52.62±14.23	0.001
4	48.04±14.88	53.24±17.71	0.156	44.27±18.99	54.57±14.24	0.006
5	47.14±13.93	50.88±18.06	0.297	41.27±15.39	53.55±15.42	0.001
6	46.26±14.19	50.69±19.47	0.252	43.59±17.46	51.30±16.84	0.057
7	46.70±15.46	48.19±16.94	0.679	42.32±15.96	50.16±15.83	0.040
8	48.60±16.38	49.92±15.64	0.715	43.17±15.92	52.51±15.05	0.012

Al comparar las TFG entre las mujeres y hombres donantes, se observan valores menores en las mujeres, aunque las diferencias no son significativas para ninguno de los trimestres evolutivos. Por el contrario, para los trimestres del 3 al 5, los receptores mujeres exhiben TFG significativamente menores respecto a los hombres receptores (Tabla 8).

Tabla 9. Evolución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) (ml/min) según la edad del donante (test de Kruskal-Wallis). INEF 2012-2014.

Trimestre evolutivo	< 18 años	18-25 años	26-40 años	> 40 años	p-valor
0	67.83±39.32	49.09±27.24	35.93±25.65	41.44±27.56	0.287
1	83.08±21.24	68.08±22.30	52.05±17.79	48.49±23.09	0.004
2	75.41±34.35	65.12±26.37	48.30±13.83	44.84±16.65	0.012
3	75.65±5.46	56.5±15.70	49.54±16.04	44.92±16.11	0.013
4	65.07±3.23	57.86±14.85	50.09±15.84	49.14±17.38	0.075
5	72.72±0.92	58.03±17.56	48.19±17.51	46.52±14.63	0.039
6	79.56±20.77	56.99±15.95	50.30±16.58	44.50±16.12	0.037
7	52.87±8.51	55.76±12.52	49.65±13.36	44.21±17.70	0.095
8	49.91±17.58	55.25±12.90	51.67±13.55	46.67±17.33	0.229

Para los trimestres 1 al 6, se observa en la Tabla 9 una disminución proporcional y significativa de la TFG con el aumento de los cuartiles de edad del donante.

Tabla 10. Evolución de la TFG (ml/min) según la edad del receptor (test de Kruskal-Wallis). INEF 2012-2014.

Trimestre evolutivo	< 40 años	40-49 años	50-56 años	> 56 años	p-valor
0	45.88±29.88	39.71±27.40	40.59±24.91	31.74±19.36	0.561
1	59.48±23.38	54.25±22.62	45.47±20.46	37.73±16.88	0.030
2	54.89±17.31	47.99±21.02	46.83±20.56	37.81±14.07	0.041
3	53.93±14.39	45.58±17.19	44.92±19.09	44.20±16.70	0.132
4	56.13±15.40	50.09±17.68	45.92±17.09	43.69±13.44	0.107
5	56.11±16.28	44.25±14.06	44.59±19.12	47.73±12.46	0.027
6	54.96±17.15	44.82±14.23	46.13±22.45	41.10±14.13	0.019
7	55.18±16.30	42.80±13.48	41.77±17.64	42.00±12.17	0.004
8	57.02±15.37	46.58±14.53	39.94±15.00	43.13±12.11	0.007

Respecto a la edad del receptor, para el primer trimestre, así como los trimestres del 5 al 8, se encontró una TFG proporcional y significativamente menor con el aumento de los cuartiles de edad (Tabla 10).

Tabla 11. Evolución de la TFG (ml/min) según la función renal inicial del injerto y el antecedente de rechazo agudo previo (test de Mann-Whitney). INEF 2012-2014.

Trimestre evolutivo	Buena	Diferida	fun_renal p-valor	Sin rechazo	Rechazo previo	Rechazo p-valor
0	57.10±22.64	21.18±17.89	0.000	42.53±28.20	33.10±18.45	0.261
1	58.83±21.55	40.72±20.71	0.000	54.44±23.42	42.71±15.38	0.114
2	55.06±18.89	36.99±14.07	0.000	50.35±19.76	42.38±15.50	0.282
3	53.39±13.97	37.9±17.48	0.000	49.14±16.91	44.00±15.41	0.376
4	55.84±14.13	40.24±17.1	0.000	52.05±16.62	44.15±16.04	0.142
5	53.29±13.71	40.43±18.55	0.004	50.31±16.26	42.35±16.47	0.185
6	52.40±15.46	40.56±18.74	0.012	49.55±18.10	42.74±8.95	0.169
7	50.18±14.20	41.67±18.95	0.041	48.23±16.72	42.50±11.44	0.259
8	52.16±14.68	42.81±16.93	0.033	50.07±15.68	44.18±17.23	0.199

Para todos los trimestres evolutivos, con especial énfasis en los primeros seis trimestres, la TFG fue significativamente menor en el grupo de pacientes con función inicial diferida del injerto renal. Por el contrario, si bien la TFG fue menor en el grupo con antecedentes de rechazo previo, las diferencias no fueron significativas (Tabla 11).

Tabla 12. Evolución de la TFG (ml/min) según número de compatibilidades HLA (test de Mann-Whitney). INEF 2012-2014.

Trimestre evolutivo	0*	1*	2*	3*	4*	5*	6*	p-valor
0	60.30±14.00	38.63±22.10	38.47±28.34	26.21±24.22	55.57±27.35	54.56±13.88	40.88±26.04	0.009
1	54.18±12.98	42.91±25.32	55.63±24.78	51.45±25.73	55.66±20.44	44.35±3.54	59.66±20.51	0.488
2	59.27±12.04	43.42±31.42	47.55±18.09	49.54±22.26	53.16±15.57	48.54±6.79	51.69±11.79	0.216
3	51.82±8.11	45.78±20.78	47.07±18.39	47.26±19.26	51.61±13.43	56.84±14.41	44.44±9.54	0.806
4	58.89±7.51	47.41±21.61	50.08±17.94	48.19±19.77	53.96±13.89	54.39±8.23	51.92±10.15	0.690
5	70.08±21.01	44.55±16.06	47.48±17.71	49.47±20.65	49.70±10.63	59.93±13.56	46.73±10.32	0.270
6	61.58±21.88	49.99±16.08	43.01±16.30	48.19±22.97	51.20±11.32	68.21±26.91	51.88±14.37	0.312
7	54.13±21.18	46.40±16.82	42.10±15.95	46.43±19.86	52.56±10.55	64.10±19.47	51.75±14.25	0.206
8	54.23±22.41	46.14±17.19	45.60±13.48	47.81±21.85	54.93±13.88	63.62±13.25	48.41±10.92	0.324

*Número de compatibilidades HLA (Antígeno Leucocitario Humano).

En el período 0 postrasplante, la TFG fue significativamente mayor para aquellos con mayor número de histocompatibilidades (4 a 6). No obstante, desde el primer hasta el octavo trimestre estos valores no fueron significativamente diferentes entre los grupos de comparación (Tabla 12).

Tabla 13. Evolución de la TFG (ml/min) según enfermedad causal (test de Mann-Whitney). INEF 2012-2014.

Trimestre evolutivo	DESCO NOCIDA	DM	GLOMERULOPATIA	HTA	PQRAD	Otras	p-valor
0	47.03±24	55.93±35	36.83±28	35.12±25.3	40.73±29	22.24±21	0.134
1	57.68±25	56.62±26	50.94±15	41.98±10.9	48.19±24	59.92±25	0.352
2	51.30±24	49.75±18	53.90±13	42.28±8.18	46.73±19	47.46±15	0.330
3	49.32±20	51.79±16	52.52±12	43.75±11.3	46.28±13	43.93±13	0.392
4	50.08±19	54.5±19.2	55.79±14	49.50±13.3	48.32±13	50.87±13	0.675
5	48.30±17	52.83±17	56.77±20	47.86±11.3	43.51±14	49.50±11	0.432
6	45.89±16	60.11±22	54.00±17	43.83±9.54	47.52±20	52.86±18	0.324
7	46.45±17	56.07±19	53.13±16	41.89±10.5	43.53±13	53.95±18	0.218
8	49.35±16	54.47±18	56.61±18	44.26±11.3	45.17±13	44.61±10	0.347

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante.

En la Tabla 13 se observa que, durante cada uno de los periodos de observación, la TFG no fue significativamente diferente para cada una de las causas de la enfermedad.

Tabla 14. Evolución de la TFG (ml/min) según proteinuria (g/24h) (test de Mann-Whitney). INEF 2012-2014.

Trimestre evolutivo	0-0.25	0.26-1	1.01-3.0	p-valor
0	42.92±27.53	36.25±27.31	41.32±19.74	0.560
1	54.18±21.71	50.14±26.58	43.08±21.33	0.436
2	51.41±19.01	44.75±19.46	32.24±24.40	0.145
3	50.17±16.75	44.88±15.30	33.45±28.36	0.302
4	52.73±16.18	47.46±16.41	35.81±32.33	0.338
5	50.44±15.56	47.87±17.53	28.37±25.39	0.245

6	50.11±17.79	45.07±16.25	43.21±NaN	0.402
7	48.86±16.42	43.28±15.46	58.26±NaN	0.221
8	51.16±15.94	44.65±15.45	42.34±NaN	0.278

Para cada uno de los trimestres evolutivos, la TFG fue proporcionalmente menor con el aumento en los niveles de proteinuria, aunque estas diferencias nunca llegaron a ser significativas en ninguno de los periodos de tiempo incluidos (Tabla 14).

IV.2. Discusión

Los resultados a corto plazo de los trasplantes de riñón procedentes de donantes mayores de 65 años son prácticamente idénticos a los de órganos más jóvenes. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo del injerto es menor. Además, el principal factor de riesgo fisiológico en los riñones “antiguos” es muchas veces la existencia de un daño previo que, sumado a eso un tiempo de isquemia fría prolongado empeora el pronóstico. En el presente estudio, predominó la edad menor de 40 años en los receptores y la edad menor de 50 años en los donadores. Esta variable, si bien no se relacionó con el retorno a diálisis, si mostró asociación con la TFG.

En una primera hipótesis, puede plantearse que aquellas variables clínicas que se relacionan con una mayor severidad de la ERC, también influyen en una mayor probabilidad de progresión de la enfermedad y deterioro del injerto renal en el paciente trasplantado. Diversos estudios epidemiológicos ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ han demostrado una significativa correlación negativa entre la edad y la TFG. Por otro lado, se ha señalado que los riñones procedentes de donantes añosos tienen una susceptibilidad intrínseca mayor que los provenientes de donantes jóvenes para desarrollar nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos.

En el estudio comparativo realizado por Morales et al ⁽⁴⁵⁾ de acuerdo con la edad del receptor, el porcentaje de pacientes con proteinuria mayor de 1g/L a los seis meses del trasplante fue proporcionalmente mayor de acuerdo con el aumento de la edad, así como los valores medios de proteinuria/24 horas. En ese estudio, tanto la edad del receptor como la del donante también se

relacionaron con una mayor probabilidad de muerte a los cinco años del trasplante.

A pesar de que en nuestro estudio no se encontró una relación significativa entre la edad del donante y la función renal postrasplante, se señala que los pacientes con un injerto procedente de un donante joven son los que mantienen durante el seguimiento la mejor función renal, cuando se analiza la población de estudio según la edad del donante. Asimismo, es en este grupo donde no se aprecia deterioro de la función renal. Por tanto, el recibir el injerto de un donante joven es una situación muy favorable en cuanto a la estabilidad de la función renal a largo plazo.

Por el contrario, en un estudio ⁽¹⁹⁾ que evaluó los factores relacionados con la necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante de donante-cadáver, si bien la edad media fue mayor en el grupo con necesidad de diálisis, las diferencias no fueron significativas. En ese estudio tampoco se encontraron diferencias de género.

En relación con el sexo, se ha descrito que los hombres con ERC progresan a los estadios finales de la enfermedad a una velocidad mayor que las mujeres. ⁽⁴⁶⁾ Este distinto comportamiento puede estar relacionado con diferencias de género en la estructura del glomérulo, condiciones hemodinámicas, actividad local de citocinas y hormonas, expresión genética y en el efecto de las hormonas sexuales sobre el riñón. En un reciente estudio, ⁽⁴⁷⁾ la disminución de la TFG con el aumento de la edad fue significativamente mayor en los hombres respecto a las mujeres.

Por otra parte, la compatibilidad de género entre donador y receptor puede ser un factor pronóstico en la función del injerto de trasplante renal de donador vivo. En este sentido, en nuestro estudio se encontró que los receptores mujeres exhiben TFG significativamente menores respecto a los hombres receptores. Un reciente reporte ⁽⁴⁸⁾ encontró que las diferencias de género entre donador y receptor pueden afectar la función renal a largo plazo, al identificar un mejor pronóstico para los receptores femeninos de donadores masculinos, basados en el aclaramiento de la creatinina y la TFG en los primeros seis meses postrasplante.

La hiperfiltración es una de las posibles explicaciones fisiológicas para la disminución de la función renal del injerto en los trasplantes de mujer a hombre, dado que los injertos más pequeños de las mujeres pueden representar una inadecuada masa de nefronas para los hombres. No obstante, contrario a los resultados de Villeda-Sandoval et al, ⁽⁴⁸⁾ Zukowski et al ⁽⁴⁹⁾ encontraron que los receptores mujeres de donantes hombres tenían un mayor riesgo de pérdida del injerto renal, sugiriendo que la sensibilización puede jugar un rol importante en este fenómeno.

En relación con el color de la piel, en un estudio realizado en los EE.UU ⁽⁵⁰⁾ en 31 928 donadores vivos de trasplante renal, respecto a los caucásicos, los Afro-Americanos fueron más propensos a ser jóvenes, con mayor IMC y mayores niveles de creatinina. No obstante, después de ajustar por estas variables, los valores de creatinina postrasplante y la TFG fueron similares entre ambos grupos de comparación. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias en cuanto al color de la piel y la progresión de la enfermedad renal.

En otro estudio realizado en 542 pacientes que recibían su primer injerto renal, ⁽⁵¹⁾ tampoco se encontraron diferencias significativas en relación con el color de la piel y la supervivencia del injerto renal.

El trasplante renal de donante vivo se asocia con mejores resultados que el trasplante renal de donante fallecido, independientemente de la relación genética existente entre donante y receptor. Las diferencias evolutivas incluyen mejoras no sólo en términos de supervivencia del injerto, sino también en la supervivencia del paciente. Los datos del *Organ Procurement Transplant Network* ⁽⁵²⁾ demuestran que la supervivencia del injerto renal a cinco años es del 79,7% para los receptores de donante vivo frente al 66,5% para los de donante fallecido y la supervivencia del paciente a cinco años del 90,1% frente al 81,9%. Los datos del *Collaborative Transplant Study* ⁽⁵³⁾ ofrecen resultados muy similares a los del registro americano.

Existen diversas razones que justifican los mejores resultados de esta opción terapéutica. El receptor suele ser más joven y presentar mejor compatibilidad HLA con su donante, pues es frecuente la relación genética entre ambos. El donante, sometido a un estudio extenso antes de su aceptación, presenta un excelente estado de salud, con menos patología asociada que la observada evidentemente en el caso del donante fallecido. La ausencia de muerte cerebral y los fenómenos fisiopatológicos intrínsecos a la misma condicionan una mejor calidad morfofuncional del injerto. Asimismo, al tratarse de una cirugía programada, existe la posibilidad de tratamiento inmunosupresor anticipado en el receptor y el tiempo de isquemia fría a la que se somete al órgano es inferior que en el caso de la donación de personas fallecidas. ⁽⁵⁴⁾

Finalmente, en los últimos años se ha puesto en evidencia que una de las características adicionales que pueden influir en los mejores resultados del trasplante de vivo es el hecho de ofrecer la posibilidad de realizarse de manera anticipada, antes de la entrada en diálisis del paciente, como se demostró en un estudio realizado con datos del Registro Catalán de Enfermos Renales. ⁽⁵⁴⁾

Conviene destacar, en este sentido, que el tiempo en diálisis se ha identificado de manera reiterada como factor negativamente asociado tanto a la supervivencia del injerto como a la del paciente, con independencia de la etiología de la insuficiencia renal crónica, y constituyendo ese límite de seis meses en tratamiento sustitutivo el punto a partir del cual se observa un impacto negativo.

A pesar de estas evidencias, en otros estudios realizados en Cuba ^(55, 56) se reporta un predominio en el empleo de donante-cadáver en pacientes trasplantados.

En otros aspectos, el número de trasplantes renales a los cuales los pacientes han sido sometidos previamente es una variable a tener en cuenta en cuanto al seguimiento de los pacientes y su función renal actual. Se ha demostrado en la evidencia que los pacientes retrasplantados presentan peor función del injerto que los pacientes que han recibido el órgano por primera vez. ⁽⁵⁷⁾ En el presente estudio los pacientes con segundo trasplante cadáver mostraron una probabilidad significativamente mayor de progresión de la enfermedad.

Respecto al IMC, el déficit de leptina, o la resistencia aumentada a la acción de la misma, el déficit de receptores glucocorticoides, y el incremento de los

niveles séricos de resistina, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF), y angiotensinógeno, son los trastornos hormonales vinculados al exceso de peso y la obesidad, en general, y la disposición visceral de la grasa, en particular, que modulan la hemodinámica glomerular, y repercuten de manera adversa en la función del injerto renal. ⁽⁵⁸⁾

La proteinuria es común en el trasplante renal y obedece a disímiles etiologías. No obstante, al igual que en la población general, la aparición de la obesidad condiciona hiperfiltración glomerular con pérdida resultante de proteínas en la orina, evento que puede progresar hasta la aparición de una glomeruloesclerosis segmentaria y focal. ⁽⁵⁹⁾

En el estudio de Fernández et al ⁽⁶⁰⁾ donde se siguió a 1.336 pacientes de ambos sexos trasplantados renales, a mayor índice de masa corporal pretrasplante se produjo una disminución del filtrado glomerular medido por cuatro métodos distintos, así como mayor porcentaje de rechazos.

En estudios realizados en Cuba, Borroto et al ⁽⁵⁵⁾ reportaron en 88 pacientes trasplantados en el Hospital “Hermanos Ameijeiras” que la grasa visceral se relacionó con una mayor presencia de proteinuria patológica y filtración glomerular disminuida, mientras que la obesidad abdominal se relacionó solamente con la proteinuria patológica. En otro estudio realizado por el mismo autor, ⁽⁵⁶⁾ se describió una importante ganancia de peso corporal durante el primer año de trasplante, aunque esta fue independiente del filtrado glomerular y la proteinuria.

La medida de creatinina en el post trasplante se considera dependiente de varios factores, como el tipo de terapia de remplazo renal que el paciente viene utilizando previo al trasplante, pues los pacientes con diálisis peritoneal tienden a tener valores séricos mayores al momento del trasplante en comparación a los pacientes con hemodiálisis y a los pacientes que se encuentran en pre diálisis. Además, los trasplantes de donantes cadavéricos suelen tener mayor riesgo de disfunción del injerto, lo cual puede verse reflejado en valores de creatinina al primer mes más elevados.

En el presente estudio, la función renal inicial del injerto diferida se relacionó con una mayor probabilidad de progresión de la enfermedad renal crónica, así como la presencia de rechazo agudo.

En un reciente estudio, ⁽¹⁹⁾ los episodios de rechazo agudos se relacionaron significativamente en la regresión de Cox con la supervivencia del injerto renal en el postrasplante de donante-cadáver. Igualmente, en 350 pacientes con trasplante renal de donante cadavérico, ⁽⁶¹⁾ el rechazo agudo se relacionó con una probabilidad 2,1 veces mayor en relación con la pérdida del injerto.

Por otro lado, Moreira et al ⁽³⁰⁾ han publicado que la función renal diferida del injerto es un factor de riesgo independiente para presentar rechazo agudo, con un riesgo relativo de 3,28, así como de nefropatía crónica del injerto, con el consiguiente impacto negativo en la supervivencia del injerto. Incluso cuando el injerto debuta con «función lenta del injerto» (creatinina > 3 mg/dl en el quinto día de evolución sin necesidad de diálisis) describen un incremento del riesgo de rechazo agudo. En el análisis multivariante, este debut funcional es

un factor de riesgo independiente de pérdida de injerto incluso tras ajustar por otras variables.

Los valores de creatinina al primer año y la diferencia entre los valores a los seis y 12 meses de evolución han demostrado ser predictores de la vida media de los injertos. En un análisis retrospectivo ⁽³¹⁾ de una serie de 1.273 pacientes, tanto los valores de creatinina en los meses 1, 6 y 12 como los incrementos de la creatinina entre el primer y sexto mes y entre el sexto mes y el primer año, se muestran como predictores independientes de la supervivencia del injerto, de manera que una elevación de 1 mg/dl en ellos puede aumentar hasta dos veces el riesgo de pérdida del injerto

Kasike et al ⁽⁶²⁾, utilizando los datos del estudio multicéntrico PORT (*Patient Outcomes in Renal Transplantation*) en el que se incluyen 13.671 pacientes con un tiempo de seguimiento de 10 años, analizan la asociación entre la función renal a los 12 meses, medida por filtrado glomerular estimado, y la supervivencia del injerto y encuentran que se asocian de manera independiente con la supervivencia del injerto a los 10 años.

En el trasplante renal sucede como en las nefropatías proteinúricas de riñones nativos, en los cuales la severidad de la proteinuria predice la rapidez de progresión a la insuficiencia renal terminal. Los mecanismos por los cuales la proteinuria contribuye al daño renal deben ser similares, toxicidad mesangial o tubular, activación de la transcripción de los genes que codifican sustancias inflamatorias, citocinas y endotelina, que provocan una reacción inflamatoria

intersticial, proliferación de fibroblastos, incremento de la matriz extracelular y daño túbulo intersticial progresivo.

En el estudio realizado por Jiménez et al, ⁽⁶³⁾ la existencia de proteinuria y su cuantía apareció como el determinante mayor de la tendencia a desarrollar insuficiencia renal progresiva del injerto.

CONCLUSIONES

- El perfil epidemiológico y clínico de los donadores y receptores de trasplante renal en nuestro centro es similar al reportado en la literatura, aunque la tasa de empleo de donantes vivos es menor a lo reportado en estudios internacionales.
- La progresión de la enfermedad renal se produce fundamentalmente en los tres primeros meses de trasplante. La función inicial del injerto renal constituye la variable con mayor relación en la progresión de la enfermedad en pacientes trasplantados.
- La edad de donante y receptor, así como el sexo y la función inicial del injerto son las variables que se relacionan con la tasa de filtrado glomerular en pacientes trasplantados.

RECOMENDACIONES

- Divulgar los resultados del presente estudio en el centro y congresos relacionados con la especialidad.
- Enfatizar en el empleo de la función inicial del injerto renal en la estratificación de individuos trasplantados con mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal.
- Realizar futuros estudios prospectivos con mayor seguimiento en el tiempo que permitan identificar otros factores relacionados, y generalizar aún más los resultados encontrados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2010; 14: 2573-80.
- 2) Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: 2013.
- 3) Documento de consenso 2012 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED). Sociedad Española de Diabetes (SEDIAB). Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Sociedad Española de Hipertensión Arterial, y Liga Española para la Lucha Contra la HTA (SEH-LELHA). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN). Sociedad Española de Nefrología (SEN). Nefrología 2012; 22:521-30.
- 4) Lorenzo V, Pedrosa MI, Santana B, García Z, Barroso M. Análisis de costes y perfil sociocultural del enfermo renal. Impacto de la modalidad de tratamiento. Nefrología. 2014; 34:458-68.
- 5) Riopedre FÁ, Oiz YV, del Toro TT, Pérez RP. Pérdida del injerto renal. Estudio en un trienio. Revista Archivo Médico de Camagüey. 2014; 11(1).
- 6) Bustabad SA, Hernández JSF, Gispert JP, Esmeja PK, Albarrán JAP, Saura PAL, et al. Trasplante renal y enfermedad renal crónica. Educación Médica Superior. 2010; 24:95-6.

- 7) Hernández Marrero D, Gonzales Molina Alcaide M. Resultados globales del Tx renal. En: Lorenzo- Sellares V, López-Gómez JM. Editors. Nefrología al día (internet) 2 ed. Barcelona. Sociedad Española de Nefrología/Plusmedica; disponible el 04/01/2017 en: <http://dx.doi.org/10.3265/nefrologia.2010.pub1.ed80.chap2840>
- 8) García-García G, Harden P, Chapman J. El papel global del trasplante renal. Nefrología (Madrid). 2012; 32:1-6.
- 9) Kalble T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, Luc M. Guía clínica sobre el trasplante renal. European Association of Urology. 2010; 14.
- 10) Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. Resumen de las Guías de práctica clínica KDIGO sobre el cuidado del receptor de trasplante renal. Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante. 2011; 31:6-21.
- 11) Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Chen JT, et al. US renal data system 2014 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2015; 66 suppl 1:S1-306.
- 12) Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. Am J Transplant. 2011; 11:450-62.
- 13) Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. Am J Transplant. 2004; 4:378-83.

- 14) Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: The long-term does not mirror the dramatic short term success. *Am J Transplant*. 2011; 11:1226-35.
- 15) Khalkhali HR, Ghafari A, Hajizadeh E, Kazemnejad A. Risk factors of long-term graft loss in renal transplant recipients with chronic allograft dysfunction. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2010; 8:277-82.
- 16) Perich LG, Salinas FO, de Nefrología MADS, Barcelona FP. Trasplante renal de donante vivo. *Nefrología*. 2012; 6(1).
- 17) Arias-Cabrales C, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Gimeno J, Sánchez-Güerri I, Bermejo S, et al. Supervivencia del injerto renal según la categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación. *Nefrología*. 2016; 36:660-6.
- 18) Fujita T, Kato M, Funahashi Y, Komatsu T, Kinukawa T, Kamihira O, Goto M. Factors having effect on graft survival in cadaveric renal transplantation. In *Transplantation proceedings*. 2014; 46:457-9.
- 19) Seo CH, Ju JI, Kim MH, Jun KW, Ahn SH, Hwang JK, et al. Risk factors and long-term outcomes of delayed graft function in deceased donor renal transplantation. *Annals of surgical treatment and research*. 2015; 89:208-14.
- 20) Levin A, Rocco M. "Clinical Practice guidelines and Clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease". *Am J Kidney*. 2007; 49:S13-9.

- 21) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39(Suppl 1):S1-266.
- 22) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians. 2008;
- 23) Nervo N, Kanashiro A, Salas D, Breda A, Villavicencio H. Papel actual del trasplante renal de donante vivo. A propósito de un caso. Actas Fund. Puigvert. 2013; 20-6.
- 24) Barba AR, Ojeda FC, Moreno AS, López-Viota JF, Pérez RB. Estudio comparativo del trasplante renal de donante vivo vs. cadáver en nuestro medio. Rev Esp Pediatr. 2014; 70:267-27.
- 25) Mohamed N, Cornell LD. Donor Kidney Evaluation. Surg Pathol Clin. Elsevier Inc; 2014; 7:357-65.
- 26) Halawa A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction: a challenge we face. The role of novel biomarkers. Ann Transplant. 2011; 16:90-8.
- 27) Wood KJ, Goto R. Mechanisms of Rejection: Current Perspectives. Transplantation. 2012; 93:1-10.
- 28) Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. Am J Transplant. 2011; 11:2279-96.
- 29) Riquelme-Mc Loughlin MC, Granados J, Acuña-Alonzo V, Telich-Tarriba JE, Mancilla-Urrea E, Villa AR, et al. Haplotipos extendidos del complejo mayor de histocompatibilidad, ancestría y rechazo renal

- agudo en pacientes mexicanos trasplantados. *Rev Invest Clín.* 2011; 63:370-5.
- 30) Moreira P, Sá H, Figueiredo A, Mota A. Delayed renal graft function: risk factors and impact on the outcome of transplantation. *Transplant Proc.* 2011; 43:100-5.
- 31) Fonseca I, Almeida M, Martins LS, Santos J, Dias L, Lobato L, et al. First-year renal function predicts long-term renal allograft loss. *Transplant Proc.* 2011; 43:106-12.
- 32) Cox ST, Stephens HA, Fernando R, Karasu A, Harber M, Howie AJ, et al. Major histocompatibility complex class I-related chain A allele mismatching, antibodies, and rejection in renal transplantation. *Human immunology.* 2011; 72:827-34.
- 33) DeVos JM, Gaber AO, Teeter LD, Graviss EA, Patel SJ, Land GA, et al. Intermediate-term graft loss after renal transplantation is associated with both donor-specific antibody and acute rejection. *Transplantation.* 2014; 97:534-40.
- 34) Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clinical transplantation.* 2012; 26:369-76.
- 35) Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation.* 2010; 89:1-14.
- 36) Pham PTT, Pham PCT. The impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine as adjunctive therapy to cyclosporine on the rates of renal

- allograft loss due to glomerular disease recurrence. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012; 27:2965-71.
- 37) Ponticelli C. Azathioprine (AZA) or mycophenolate in renal transplant recipients?. *American Journal of Transplantation*. 2010; 10:435-435.
- 38) Yanishi M, Kinoshita H, Yoshida T, Takayasu K, Yoshida K, Mishima T, et al. Comparison of live donor pre-transplant and recipient post-transplant renal volumes. *Clinical transplantation*. 2016; 30:613-8.
- 39) Tso PL, Dar WA, Henry ML. With respect to elderly patients: Finding kidneys in the context of new allocation concepts. *Am J Transplant*. 2012; 12:1091-8.
- 40) Beneyto I, Alonso-Melgar Á, Cofán F, Errasti P, Fijo J, Gutiérrez-Dalmau Á, et al. Función renal inicial como marcador de supervivencia a largo plazo. *Nefrología Sup Ext*. 2015; 6:68-73.
- 41) Jo HA, Park HC, Kim H, Han M, Jeong JC, Oh KH, et al. Effect of Simultaneous Nephrectomy on Perioperative Blood Pressure and Graft Outcome in Renal Transplant Recipients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The Journal of the Korean Society for Transplantation*. 2016; 30:24-30.
- 42) Zúñiga C, Muller H, Flores M. Prevalencia de enfermedad renal crónica en centros urbanos de atención primaria. *Rev Med Chile*. 2011; 139:1176-84.
- 43) Bowling C, Inker L, Gutiérrez OM, Allman RM, Warnock DG, McClellan W, et al. Age-Specific Associations of Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate with Concurrent Chronic Kidney Disease Complications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:2822-8.

- 44) Silva J, Rizo R, Castañeda V. Prevalencia y causas de la insuficiencia renal crónica en 2 áreas de salud de Santiago de Cuba.
- 45) Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012; 27:39-46.
- 46) Xu R, Zhang L, Shang P, Wang F, Zuo L, Wang H. Gender differences in age-related decline in glomerular filtration rates in healthy people and chronic kidney disease patients. *Nephrology*. 2010; 11:20-7.
- 47) Herrera R, Almaguer M, Chipi J, Toirac X, Martínez O, Castellanos O, et al. Detection of Markers of Cardiovascular and Renal Risk in Cuba: Isle of Youth Study (ISYS). *Nephron Clin Pract*. 2011; 117:c353-62.
- 48) Villeda-Sandoval IG, Rodríguez-Covarrubias F, Gómez-Consatti A, Lara-Núñez D, Guinto-Nishimura GY, González-Sánchez B, et al. The impact of donor-to-recipient gender match and mismatch on the renal function of living donor renal graft recipients. *Gac Med Mex*. 2016; 152:645-50.
- 49) Zukowski M, Kotfis K, Biernawska J, et al. Donor-recipient gender mismatch affects early graft loss after kidney transplantation. *Transpl Proc*. 2011; 43:2914-16.
- 50) Doshi M, Garg AX, Gibney E, Parikh C. Race and renal function early after live kidney donation: an analysis of the United States Organ Procurement and Transplantation Network database. *Clin Transplant* 2010; 24 (5).

- 51) Moosa MR. Impact of age, gender and race on patient and graft survival following renal transplantation-developing country experience. South African Medical Journal. 2016; 93:689-95.
- 52) Green M, Covington S, Taranto S, Wolfe C, Bell W, Biggins SW, et al. Donor-derived transmission events in 2013: a report of the organ procurement transplant network Ad Hoc disease transmission advisory committee. Transplantation. 2015; 99:282-7.
- 53) Opelz G, Döhler B, Ruhlenstroth A, Cinca S, Unterrainer C, Stricker L, et al. The collaborative transplant study registry. Transplantation Reviews. 2013; 27:43-5.
- 54) Martín Escobar E, Registro Español de Enfermos Renales. Informe 2013 y evolución 2007-2013. Registros de Diálisis y Trasplante. Revista de la Sociedad Española de Nefrología. 2016; 36(2):97-120.
- 55) Borroto Díaz G, Quintanilla Andino M, Barceló Acosta M, Cabrera Valdés L. Grasa visceral, circunferencia de la cintura e injerto renal. Asociación con trastornos metabólicos y función renal. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr. 2013; 23:268-83.
- 56) Borroto Díaz G, Andino MQ, Barcelo Acosta M, Valdés LC. Ganancia de peso, dismetabolía y función renal al año del trasplante renal. Rev Cubana Alimentación y Nutrición. 2012; 22:186-202.
- 57) Arnau A, Rodrigo E, Miñambres E, Ruiz JC, Ballesteros MA, Piñera C, et al. Prediction of kidney transplant outcome by donor quality scoring systems: Expanded criteria donor and deceased donor score. Transplant Proc. 2012; 44:2555-7.

- 58) Kataoka H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T, Amemiya N, et al. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. Clin Exp Nephrol. 2012; 16:706-12.
- 59) Navarro G, Ardiles L. Obesidad y enfermedad renal crónica: Una peligrosa asociación. Rev Med Chile. 2015; 143:77-84.
- 60) Fernández R, Cañadas GR, Cañadas GA, Inmaculada E, Esteban RJ, Bravo J. Estudio del impacto del índice de masa corporal pretrasplante sobre el pronto funcionamiento del injerto renal. Nutr Hosp. 2016; 33:930-4.
- 61) Fujita T, Kato M, Funahashi Y, Komatsu T, Kinukawa T, Kamihira O, Goto M. Factors having effect on graft survival in cadaveric renal transplantation. Transplant Proc. 2014; 46:457-9.
- 62) Kasiske BD, Israni A, Snyder J, Skeans M; Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. Am J Kidney Dis. 2011; 57:466-75.
- 63) Jiménez LA, Franco A, Rivera F, Olivares J. Evaluación de la función renal en el trasplante renal. Nefrología. 2001; 21(3).

ANEXOS

Anexo 1: Modelo de Recogida de Datos.

I. DATOS GENERALES DEL DONANTE									
1. Edad del donante:									
1. < 18 años ☐ 2. 18-25 años ☐ 3. 26-40 años ☐ 4. > 40 años ☐									
2. Sexo:									
1. Masculino ☐ 2. Femenino ☐									
3. Peso: (kg)									
II. DATOS DEL TRASPLANTE									
4. Trasplante:									
1. 1er trasplante cadáver ☐									
2. 2do trasplante cadáver ☐									
3. Donante vivo emparentado ☐									
4. Donante vivo no relacionado ☐									
II. DATOS GENERALES DEL RECEPTOR									
HC									
5. Edad del receptor:									
1. < 40 años ☐ 2. 40-49 años ☐ 3. 50-59 años ☐ 4. > 59 años ☐									
6. Peso									
(kg)									
7. Enfermedad causal									
1. DESCONOCIDA ☐									
2. DM ☐									
3. GLOMERULOPATIA ☐									
4. HTA ☐									
5. PQRAD ☐									
6. otras ☐									
8. Género									
1. Masculino ☐									
2. Femenino ☐									
9. HLA (Número compatibilidades)									
10. Talla									
(cm)									
11. Color de la piel									
1. Blanco ☐									
2. Negro ☐									
3. Mestizo ☐									
III. EVALUACIÓN CLÍNICA									
12. Función renal			13. Rechazo			14. TA		15. Proteinuria g/día (al alta hospitalaria)	
1. Buena ☐			1. Sin rechazo ☐			1. <140 ☐		1. 0 - 0.25 ☐	
2. Diferida ☐			2. Rechazo previo ☐			2. 140-169 ☐		2. 0.26 – 1 ☐	
						3. ≥170 ☐		3. 1.01 - 3.0 ☐	
								4. >3.0 ☐	
16. Creatinina sérica (mg/dl)			16. Seguimiento (eventos recientes)						
Al Alta			1. Retorna a diálisis ☐		2. Fallecido ☐		3. Vivo ☐		
1er trimestre			1. Retorna a diálisis ☐		2. Fallecido ☐		3. Vivo ☐		
2do trimestre			1. Retorna a diálisis ☐		2. Fallecido ☐		3. Vivo ☐		
3er trimestre			1. Retorna a diálisis ☐		2. Fallecido ☐		3. Vivo ☐		
4to trimestre			1. Retorna a diálisis ☐		2. Fallecido ☐		3. Vivo ☐		
5to trimestre			1. Retorna a diálisis ☐		2. Fallecido ☐		3. Vivo ☐		
6to trimestre			1. Retorna a diálisis ☐		2. Fallecido ☐		3. Vivo ☐		
7mo trimestre			1. Retorna a diálisis ☐		2. Fallecido ☐		3. Vivo ☐		
8vo trimestre			1. Retorna a diálisis ☐		2. Fallecido ☐		3. Vivo ☐		