

**República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA - UNIBE**



**Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Trabajo Profesional final para optar por la especialidad en Medicina Interna**

Características clínico-patológicas de disfunción del injerto renal: experiencia del programa de trasplante renal del Hospital General Plaza de la Salud, periodo 2012-2022.

Realizado por:

Nombre Completo:
Juan Carlos Martén Mieses

Matrículas:
20-1069

Asesorado por:

**Dra. Violeta Gonzalez, asesor metodológico
Dra. Ana Carolina De la Cruz, asesor clínico**

Los conceptos expuestos en la presente investigación, son de la exclusiva responsabilidad del autor

Santo Domingo, Distrito Nacional

Tabla de contenido

Resumen	4
Introducción	6
CAPITULO I: EL PROBLEMA	9
1.1 Planteamiento del Problema	9
1.2 Pregunta General:	10
1.2.1 Preguntas Especificas:	10
1.3 Objetivos del estudio	11
1.3.1 Objetivos Generales	11
1.3.2 Objetivos Específicos	11
1.4 Justificación	12
1.5 Limitaciones	13
CAPITULO II: MARCO TEORICO	15
2.1 Antecedentes y Referencias	15
2.2 Marco Conceptual	16
2.3 Contextualización	33
CAPITULO III: DISEÑO METODOLOGICO	36
3.1 Conceptos y modalidad del trabajo final	37
3.2 Tipo de Estudio	37
3.3 Variables y su operalización	37
3.4 Método y técnicas de investigación	40
3.5 Instrumento de recolección de datos	41
3.6 Consideraciones éticas	41
3.7 Selección de población y muestra	41
3.6 Procedimiento para el procesamiento y análisis de datos	42
CAPITULO IV: RESULTADOS	43
Capítulo V: Discusión y Conclusiones	53
5.1 Discusión	54
5.2 Conclusiones	58
Capítulo VI: Recomendaciones	59
6.1 Recomendaciones	60

Bibliografía	61
Apendice	64
Anexo 1. Tablas	65
Anexo 2. Consentimiento informado	74
Anexo 3. Aprobación del departamento de investigación HGPS	75
Anexo 4. Certificación del comité de ética UNIBE	76
Anexo 5. Certificación de aprobación de tema UNIBE	77
Hoja de evaluación final de tesis de postgrado	Error! Bookmark not defined.

Resumen

Introducción: La incidencia global en pacientes de alto riesgo puede llegar hasta un 35%, lo cual muestra que en este periodo de 10 años ante la cantidad de pacientes trasplantados quedamos por debajo de la media global en disfunción. Es por esta razón que evaluaremos 10 años del programa de trasplante del Hospital General de la Plaza de salud y la incidencia de disfunción del injerto renal trasplantado. **Método:** Estudio observacional de tipo transversal, descriptivo, que busca determinar las características clínico-patológicas de disfunción del injerto renal: experiencia del programa de trasplante renal del Hospital General Plaza de la Salud, periodo 2012-2022. **Resultados:** La incidencia de disfunción del injerto renal fue de 28% del total de trasplantes renales. Lo cual en comparación a la incidencia global en pacientes de alto riesgo puede llegar hasta un 35%, A pesar de que se asocia más al sexo femenino, la edad temprana y avanzada, se demostró que el 67% de nuestra muestra fueron hombres, y que el 54% comprendía edades entre los 30 a 50 años de edad. El 98% presentaba como comorbilidad principal la Hipertensión Arterial, y que el 46% de la procedencia del injerto renal fueron de donantes cadavéricos. El tiempo promedio de presentar la disfunción del injerto renal fue mayor en el grupo de pacientes luego de los 6 meses del trasplante, y en un 84% no se identificó un factor de pre-sensibilización de recibir el mismo. La característica clínica más comúnmente experimentada en el paciente fue edema en un 40% y la característica patológica más común fue el Rechazo Celular Agudo en la biopsia realizada a los pacientes en un 31%. **Conclusión:** Dado que con el trasplante renal se consigue una buena supervivencia del injerto luego del un manejo contra la disfunción guiado por los resultados de la biopsia renal, es recomendable establecer protocolos de manejo para este grupo de pacientes para lograr aumentar la supervivencia a largo plazo de los mismos.

Palabras claves: Trasplante Renal, Disfunción del injerto renal, Nefrología.

Abstract

Introduction: The global incidence in high-risk patients can reach up to 35%, which shows that in this 10-year period, given the number of transplanted patients, we remain below the global average in dysfunction. It is for this reason that we will evaluate 10 years of the transplant program of the Hospital General de la Plaza de Salud and the incidence of dysfunction of the transplanted kidney graft. **Method:** Observational, cross-sectional, descriptive study that seeks to determine the clinicopathological characteristics of kidney graft dysfunction: experience of the kidney transplant program at Hospital General Plaza de la Salud, period 2012-2022. **Results:** The incidence of kidney graft dysfunction was 28% of all kidney transplants. This, compared to the global incidence in high-risk patients, can reach up to 35%. Despite the fact that it is more associated with the female sex, early and advanced age, it was shown that 67% of our sample were men, and that 54% comprised ages between 30 and 50 years of age. 98% presented Arterial Hypertension as the main comorbidity, and 46% of the origin of the renal graft were from cadaveric donors. The average time to present renal graft dysfunction was longer in the group of patients after 6 months after the transplant, and in 84% a pre-sensitization factor of receiving it was not identified. The most commonly experienced clinical characteristic in the patient was edema in 40% and the most common pathological characteristic was Acute Cellular Rejection in the biopsy performed on patients in 31%. **Conclusion:** Given that good graft survival is achieved with renal transplantation after management against dysfunction guided by the results of the renal biopsy, it is advisable to establish management protocols for this group of patients in order to increase their long-term survival.

Key words: Renal transplantation, Renal graft dysfunction, Nephrology.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es una afección cada vez más prevalente a nivel mundial y está fuertemente asociada con la incidencia de enfermedad cardiovascular. La hipertensión es por lo tanto una causa y efecto de la ERC y afecta a la gran mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ESRD). El control de la presión arterial (PA) es importante en las personas con ERC, ya que conduce a una ralentización de la progresión de la enfermedad, así como a una reducción riesgo de cardiovascular en aquellos pacientes ya en etapa terminal y en hemodiálisis. En un análisis de la base de datos del sistema de datos renales de EE. UU., los pacientes en la hemodiálisis tenían una probabilidad 20-400 veces mayor de morir en comparación con los pacientes de la misma edad población general [1].

Entre una variedad de factores de riesgo, la sobrecarga del volumen extracelular (ECV), iniciado predominantemente por el aumento de la ingesta de sodio y seguido de sed, es el estado habitual de los pacientes en diálisis [2]. La sobrecarga de líquidos se asocia con hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad cardíaca, mientras que la depleción de volumen aumenta el riesgo de hipotensión intradiálisis y también de mortalidad [3].

El trasplante renal (TX) es el tratamiento de elección en los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal, pero estos pacientes presentan una elevada mortalidad, principalmente de origen cardiovascular (30-40%), con respecto a la población general. [4] [5]

El trasplante con donantes tras parada cardiocirculatoria controlada (donación en asistolia controlada Mastrich III) ofrece resultados similares de supervivencia que el trasplante renal con donante fallecido [6]. Sin embargo, estas tasas de supervivencia son inferiores en pacientes con diabetes pretrasplante. Por tanto, prolongar la supervivencia del paciente y del injerto constituyen prioridades clínicas en estos enfermos. [7]

Bajo inmunosupresión estándar, casi el 80% de todos los receptores de trasplante renal sufren al menos 1 episodio de infección durante el primer año después del injerto. En los países en desarrollo, la morbilidad, la mortalidad, el espectro de infecciones, su aparición cronológica y los factores de riesgo parecen ser diferentes de los de las regiones desarrolladas. Debido al progreso que se ha hecho en el tratamiento de infecciones y la creciente experiencia de la comunidad de trasplantes, la muerte por infecciones ha disminuido. [8]

CAPITULO I: EL PROBLEMA

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del Problema

La disfunción del en el trasplante renal se define, desde el punto de vista clínico, como el deterioro lento y progresivo de la función del injerto trasplantado. Habitualmente se acompaña de proteinuria de grado variable e hipertensión. La causa más frecuente es el rechazo humoral crónico activo, definido como una la formación de antígenos contra el injerto. En un porcentaje variable de pacientes, la causa de la disfunción crónica no siempre es evidente desde el punto de vista histológico. [9]

En la actualidad el rechazo agudo mediado por anticuerpos o rechazo humoral (AHR), es ampliamente aceptado como una entidad clínico-patológica distinta. Aproximadamente el 25% del rechazo agudo episodios se deben, al menos en parte, a anticuerpos a los antígenos HLA del donante. Los factores de riesgo incluyen presensibilización y disminución de la inmunosupresión (p. ej., incumplimiento). AHR ha ocurrido con todos los regímenes de inmunosupresión, incluso con una terapia de células T profundamente agotadora. [9]

El rechazo crónico de los injertos renales puede ocurrir por mecanismos celulares o humorales, o ambos. Los cambios crónicos se pueden ver en el glomérulos, vasos, túbulos e intersticio. Características histológicas características del rechazo crónico son la glomerulopatía del trasplante, la capilaropatía peritubular, la arteriopatía del trasplante y, menos específicamente, la fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Conocer los resultados y hallazgos que caracterizan la disfunción del injerto renal trasplantado durante el seguimiento de 10 años de los pacientes trasplantados del programa de trasplante renal, nos ayudaría a entender como ha sido el seguimiento de la función de los mismos, entendiendo la sobrevida del injerto según el paciente y la correlación de las comorbilidades y el tratamiento que estos reciben para el manejo de la sobrevida del mismo.

1.2 Preguntas de investigacion:

¿Cuáles fueron las características clínico-patológicas de disfunción del injerto renal más frecuente en los pacientes del programa de trasplante renal del Hospital General Plaza de la Salud, periodo 2012-2022?

1.2.1 Preguntas específicas:

- ¿Cuál es la incidencia de disfunción del injerto en los pacientes trasplantados en el HGPS?
- ¿Cuáles fueron las características sociodemográficas de los pacientes trasplantados que presentaron disfunción del injerto renal?
- ¿Cuáles son las comorbilidades existentes más comunes de este grupo de pacientes?
- ¿Cuáles fueron los síntomas clínico presente en la disfunción del injerto en los pacientes trasplantados?
- ¿Cuál fue el tiempo promedio de presentar disfunción del injerto después del trasplante renal?
- ¿Cuál fue la cantidad de pacientes hipersensibilizados previo a los trasplantes que presentaron disfunción del injerto?
- ¿Cuáles fueron las características histopatológicas mas comunes de las biopsias de los trasplante con disfuncion del injerto?

1.3 Objetivos del estudio

1.3.1 Objetivos Generales

Establecer las características clínico-patológicas de disfunción del injerto renal más frecuente en los pacientes del programa de trasplante renal del Hospital General Plaza de la Salud, periodo Enero 2012- Diciembre 2022; de manera que, se puedan hacer recomendaciones para la prevención de la disfunción del injerto renal trasplantado.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Analizar la incidencia de disfunción del injerto en los pacientes trasplantados en el HGPS.
- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes trasplantados que presentaron disfunción del injerto renal.
- Establecer las comorbilidades existentes más comunes de este grupo de pacientes.
- Identificar los síntomas clínicos presentes en la disfunción del injerto en los pacientes trasplantados.
- Definir el tiempo promedio de presentar disfunción del injerto después del trasplante renal.
- Establecer la cantidad de pacientes hipersensibilizados previo a los trasplantes que presentaron disfunción del injerto.
- Determinar las características histopatológicas más comunes de las biopsias de los trasplantes con disfunción del injerto.

1.4 Justificación

El rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAM) es una de las complicaciones más importantes tras el trasplante renal. La biopsia del injerto renal es segura y confiable sin efectos adversos en los pacientes y los riñones trasplantados, lo cual fue de gran importancia instructiva en el diagnóstico y tratamiento de la disfunción del aloinjerto renal después del trasplante renal.

Aceptación a largo plazo de aloinjertos renales con la inmunosupresión mínima o nula es el objetivo de trasplante clínico. Los principales obstáculos son las lesiones mediadas inmunológicamente en por un lado, y los efectos adversos de la inmunosupresión por el otro.

1.5 Limitaciones

Dentro de las limitaciones del estudio podemos constatar que la biopsia no logra predecir el diagnóstico precoz, ya que normalmente se realiza después de la presentación de las manifestaciones clínicas.

En segundo lugar, no es rutinario realizar biopsia a todos los pacientes después de un trasplante renal, ya que es un procedimiento invasivo con posibles complicaciones. Los pacientes también pueden rechazar la biopsia debido a problemas económicos, ya que las muestras tomadas de los mismos se envían fuera del país para ser procesadas ya que carecemos de microscopía electrónica para diagnósticos necesarios por este medio.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes y Referencias

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en una de las causas más importantes de muerte y sufrimiento en el siglo XXI. Debido en parte al aumento de los factores de riesgo, como la obesidad y la diabetes mellitus, el número de pacientes afectados por ERC también ha ido en aumento, afectando a unos 843,6 millones de personas en todo el mundo en 2017. Aunque la mortalidad ha disminuido en pacientes con enfermedad renal terminal (ESKD), los estudios Global Burden of Disease (GBD) han demostrado que la ERC se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Por lo tanto, es de suma importancia que la ERC se identifique, controle y trate, y que las medidas preventivas y terapéuticas que aborden la ERC se implementen sistemáticamente en todo el mundo. Esta revisión narrativa resume la información sobre la prevalencia global de la ERC, sus tendencias a lo largo del tiempo, sus diversos determinantes y su mortalidad asociada. [10]

En datos de la publicación de la red de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 53.345 trasplantes de órganos sólidos se realizaron en las Américas en 2016, casi el 40% del total mundial. Con 33.378 trasplantes, el de riñón fue el más frecuente entre los de órganos sólidos. En 2016, el 64% del total de los trasplantes de riñón en las Américas ocurrió en Estados Unidos y Canadá. Más de 182.000 personas se encontraban en lista de espera para un trasplante de riñón en 2016.

Según el Registro nacional de Diálisis del 2021-2022 de la Sociedad Dominicana de Nefrología el número de pacientes que inicia cada año tratamiento de diálisis crónica en República Dominicana va en aumento según los datos registrados. Para el año 2021 fue de 1372 pacientes, una relación de 31.16%; para este año 2022 llevamos una incidencia de 502 pacientes para una relación de 11.51% al momento de levantar la data realizando un corte transversal en el mes de mayo. Con una prevalencia de la enfermedad renal crónica en etapa dialítica en la República Dominicana es de 4.18 pacientes por 10,000 habitantes. [11]

En el informe de gestión del Instituto Nacional de Coordinación de Trasplante (INCORT) el año 2021 se realizaron 164 trasplantes de órganos y tejidos, de los cuales cuarenta y cinco (45) fueron renales, de los cuales veintinueve (29) fueron de donantes vivos y dieciséis (16) de donantes cadavéricos. Siendo el Hospital General de la Plaza de la Salud el único centro en realizar trasplantes cadavéricos ya que pudo lograr área libre de COVID, contrario a los demás centros de salud que utilizaron sus espacios para el manejo de la pandemia. [12]

2.2 Marco Conceptual

Enfermedad Renal Crónica (ERC)

La ERC se define como anomalías de la estructura o función renal, presente durante >3 meses, con implicaciones para salud. Los hallazgos incluyen:

- a) anormalidades renales patológicas
- b) proteinuria persistente
- c) otras anomalías urinarias (por ejemplo, hematuria renal)
- d) anomalías en la imagen
- e) tasa de filtración glomerular estimada $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en dos ocasiones separadas por 90 días y que no está asociado con una condición transitoria y reversible como la depleción de volumen.

Tasa de Filtración Glomerular estimada (eGFR)

La tasa de filtración glomerular (TFG) es un índice necesario para diagnóstico, seguimiento de pacientes con deterioro de la función renal, chequeos epidemiológicos, ajuste de dosis de drogas nefrotóxicas o de eliminación renal, estadificación de la enfermedad renal crónica, etc.

De acuerdo a la clasificación propuesta por la Kidney Disease International Global Outcomes (KDIGO), proponen en su guía la siguiente clasificación de la Tasa de Filtración Glomerular:

a) Estadios 1 y 2: daño renal con: GFR 90 ml/min/ 1,73 y GFR 89-60 ml/min/1,73 m2, respectivamente.

En esta situación podemos encontrar: micro albuminuria/ proteinuria, alteración en el sedimento urinario y en las pruebas de imagen. Aproximadamente el 75% de los individuos mayores de 70 años se encuentran en este estadio. La función renal global es suficiente para mantener al paciente asintomático, debido a la función adaptativa de las nefronas. El correcto plan de actuación en ambos estadios radica en el diagnóstico precoz y en el inicio de medidas preventivas con el fin de evitar la progresión.

b) Estadio 3: GFR 59-30 ml/min/1,73 m2.

Puede acompañarse de las siguientes alteraciones: aumento de urea y creatinina en sangre, alteraciones clínicas (hipertensión, anemia), alteraciones de laboratorio (hiperlipidemia, hiperuricemia), alteraciones leves del metabolismo fosforo - cálcico y disminución de la capacidad de concentración urinaria (poliuria/nicturia). La enfermedad renal crónica, estadios 2-3, aumenta con la edad, siendo la prevalencia mayor en mujeres con una tendencia de aparición en edades medias, persistiendo en edades mayores de 65 años. Con el método Cockcroft-Gault, casi la mitad de las mujeres mayores de 65 años tienen una ERC estadio 3 frente a un tercio de los varones. Una vez alcanzado el estadio 3, comienzan a aparecer signos clínicos que demuestran la vulnerabilidad renal. La totalidad de los pacientes deben someterse a una valoración nefrológica global, con el fin de recibir tratamiento específico preventivo y detectar complicaciones.

c) Estadio 4: GFR 29-15 ml/min/1,73 m2.

En este estadio se produce una intensificación de alteraciones clínicas: anemia intensa refractaria, hipertensión acentuada, trastornos digestivos, circulatorios y neurológicos. Puede haber acidosis metabólica, alteraciones moderadas del metabolismo fosfo-cálcico y prurito. Se conserva, no obstante, la excreción adecuada de potasio. En dicho estadio además de la instauración de terapéutica específica se hace indispensable la valoración de la instauración de una preparación para el tratamiento renal sustitutivo.

d) Estadio 5: GFR 15 ml/min/1,73 m2.

Cursa con osteodistrofia renal y trastornos endocrinos y dermatológicos sobreañadidos a las alteraciones previas. Dicho estadio corresponde al síndrome urémico, en el que además de las medidas previas es obligada la valoración del inicio del tratamiento renal sustitutivo: diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal. Es conocido que los pacientes pertenecientes al estadio 5 no reciben una atención adecuada en estadios anteriores, y que en un alto porcentaje son remitidos tardíamente a los servicios de nefrología desde los centros de Atención Primaria y especializada. Entre los motivos destacan: edad avanzada, severa comorbilidad, ausencia de síntomas, factores económicos y un diagnóstico tardío.

Proteinuria

La proteinuria es un marcador importante de daño renal y se asocia de manera incremental e independiente con la ERC progresión e incidencia de ECV. La cuantificación de la proteinuria permite la estratificación de este riesgo y también puede utilizarse como marcador de respuesta al tratamiento.

Factores de riesgo

Se han descrito numerosos factores de riesgo de inicio y de progresión de la ERC, que a su vez, pueden potenciar el efecto de la enfermedad renal primaria si es el caso. Aunque la mayoría de estos factores han demostrado más asociación que causalidad y muchas veces de forma inconstante, la coexisten simultánea es frecuente y potencian el daño. Varios tienen mecanismos fisiopatológicos comunes, siendo la proteinuria y la hiperfiltración glomerular los más frecuentes e importantes.

- Condiciones no modificables: edad, sexo, raza, bajo peso al nacer.
- Alteraciones comórbidas potencialmente modificables, y que de forma directa o indirecta pueden inducir daño renal: HTA, diabetes, obesidad, dislipemia, tabaquismo, hiperuricemia, hipoalbuminemia, enfermedad cardiovascular.
- Alteraciones inherentes a la ERC y que se han propuesto como factores de riesgo de progresión: anemia, alteraciones del metabolismo mineral, acidosis metabólica. Su manejo se discute en los apartados correspondientes.

Trasplante Renal

El trasplante renal (TR) es en la actualidad un procedimiento electivo o semielectivo de rutina para pacientes a los que se les ha efectuado una preparación y evaluación preoperatoria cuidadosa. Precisa de cirujanos formados en dicho campo y el TR más habitual es el heterotópico, con anastomosis de los vasos renales a los ilíacos y del uréter a la vejiga, situándose el injerto en retroperitoneo de fosa ilíaca derecha o izquierda y raramente en fosa lumbar izquierda (ortotópico). [13].

Tipos de Donante

Trasplante de riñón de donante vivo

Consiste en extraer el riñón de un donador voluntario completamente sano y para ello debe realizársele un protocolo de selección en donde se evalúa la función renal que este normal, psiquiátrico, dental, infectología, ginecología, si se trata de una mujer y si es mayor de 50 años evaluación cardiovascular y neumológica.

El donador renal debe ser completamente altruista y no tener presiones de ningún tipo: económica, familiar, social, religiosas, psicológicas etc. Una vez pasado por ese protocolo en simultaneo se realiza el protocolo del paciente que va a recibir el trasplante que es igual de complejo y al cual deben realizársele evaluación: urológica, dental, cardiovascular, infectología, otorrinolaringología, psiquiátrica o psicológica etc. [14]

Trasplante de renal de donador vivo relacionado:

El donador es un familiar (padres, hijos, primos) que comparten carga genética con el paciente lo cual favorece el reducir medicamentos inmunosupresores y entre más compatible mejor sobrevida del injerto renal. [15]

Trasplante de renal de donador vivo no consanguineo:

Es la donación altruista de alguien que no comparte ningún lazo familiar, no hay carga genética compartida y puede ser realizada por un amigo, compañero de trabajo, pareja sentimental etc. La donación es un acto de amor y no debe ser evitarse la comercialización de órganos o donación por dinero, la cual es un delito grave.

La información al donante debe darse sin la presencia del paciente para preservar al máximo su libertad de decisión, haciéndose referencia expresa al riesgo de morbi-mortalidad, así como a los que se consideran los principios básicos de la ética médica: autonomía, no-maleficencia, beneficencia y justicia y para decidir decir no en cualquier momento del proceso, si así lo desea.

El tráfico de órganos debe ser denunciado y es ilegal, a nadie se le debe remover un órgano sin su voluntad o aprovechándose de las condiciones socioeconómicas de algunas personas ofreciendo dinero a cambio como que de una mercancía se tratase. En la donación de órganos cruzada: Es cuando yo tengo un donante que no es compatible conmigo, y hay otra pareja en iguales condiciones, pero al cruzar los donadores, tu donante le da un riñón a otra persona compatible y tú recibes un riñón compatible del donante de ese receptor. [15] El cruce en este grupo de pacientes se realiza mediante la confrontación de donante receptor de forma A (donante) y D (receptor); C (donante) y B (receptor).

Trasplante renal donador fallecido:

Un trasplante de riñón de un donante fallecido es una cirugía para extirpar un órgano o varios a quien está bajo la condición de muerte encefálica, establecida por criterios científicos. Idealmente debería previamente establecerse la voluntad de la persona, de ser donante y respetarse de igual forma la decisión de la familia. No debe donar órganos quien no tiene una causa identificada de muerte encefálica o paciente desconocido.

Quien recibe el injerto es un paciente con enfermedad renal terminal que está en una lista de espera, que ya tiene el protocolo completo para trasplante. Estos pacientes de 1 a 3 meses dejan

sangre en el laboratorio de inmunología para que en el momento en que esté disponible un órgano se le realicen las pruebas cruzadas, antígenos leucocitarios (HLA), Panel Reactivo de Anticuerpos (PARA) para poder recibir un órgano. [15]

Inmunosupresión de Trasplante

El tratamiento inmunosupresor es necesario mientras dure la función del injerto y su objetivo es prevenir o controlar la respuesta inmune del receptor contra el órgano trasplantado para incrementar la supervivencia del injerto y del paciente y mejorar la calidad de vida. No se dispone todavía en la actualidad del inmunosupresor ideal, pero en los diez últimos años se ha incrementado el arsenal terapéutico con fármacos más potentes y específicos y con un mejor perfil de seguridad. El tratamiento debe ser individualizado existiendo múltiples combinaciones adaptables a las características clínicas y serológicas de cada paciente y a cada momento del curso evolutivo del TR. Hay que distinguir dos apartados:

Inmunosupresión primaria. Tiene como objetivo prevenir el rechazo agudo y crónico. Durante las primeras semanas postrasplante se denomina terapia de inducción por ser más intensa y potente. Está indicada la inducción con un anticuerpo poli o monoclonal (terapia cuádruple) para pacientes con elevado riesgo inmunológico (retrasplantes, hipersensibilizados, jóvenes con alta respuesta inmunológica, etc.) o en aquellos pacientes en los que es conveniente evitar los anticalcineurínicos en la fase de inducción (donantes añosos, donantes a corazón parado, tiempo de isquemia fría prolongada, etc.) utilizando pautas de MMF e inhibidores del m-TOR. [16]

Inmunosupresión secundaria. La que se administra de forma crónica se denomina terapia de mantenimiento. En la mayoría de los protocolos habituales se utiliza una combinación de tres fármacos (terapia triple) con inhibidores de la calcineurina (tacrólimus o ciclosporina), MMF o EC-MFA o sirólimus-everólimus, y esteroides. La elección de cada fármaco dependerá de las características clínicas del paciente y de la experiencia de cada centro, siendo hoy más frecuente la utilización del tacrólimus (70%) que la de ciclosporina. La elección del MMF o de sirólimus o everólimus estará en función del planteamiento futuro como inmunosupresión de mantenimiento (suspensión de los esteroides, retirada o minimización del anticalcineurínico, etc).

Tratamiento del trasplante renal. Trata de frenar la lesión inmunológica del injerto y es muy potente y de corta duración. Se utilizan los corticosteroides por vía intravenosa u oral y los anticuerpos monoclonales o policlonales.

Los diversos fármacos o agentes inmunosupresores se pueden clasificar por su mecanismo de acción, estructura química, perfil de seguridad, etc. y se agrupan a grandes rasgos en cinco grupos:

1. Corticosteroides [16]

La acción principal de los corticosteroides es la inhibición de la síntesis de la interleucina 1 (IL-1) (activa las células T cooperadoras), la IL-6 (activa los linfocitos B), el factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón gamma, interfiriendo la respuesta inmunitaria celular y humoral. La potencia antiinflamatoria no se correlaciona con la eficacia inmunosupresora.

En general, la dosis inicial es entre 0,5-1 mg/Kg/día, complementadas con una dosis de choque intraoperatoria o postoperatoria más elevada (125-500 mg). En los días siguientes se administran dosis decrecientes, hasta alcanzar los niveles de mantenimientos establecidos por cada equipo (5-10 mg/día) a los 2-3 meses de evolución. En pacientes seleccionados es posible no utilizarlos, administrarlos sólo unos días como inducción o suprimirlos totalmente a los 3-12 meses.

Para el tratamiento del rechazo agudo se utilizan dosis de 250-1000 mg/día, durante 3-6 días. No es prudente superar una dosis total de 3 g.

2. Inhibidores de la calcineurina [16]

- a. **Ciclosporina:** se une a un receptor intracelular (ciclofilina) y forma un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina participa en el control de la transcripción de ácido ribonucleico (ARN) para la síntesis de citocinas (IL-2, IFN-gamma, IL-4 y TNF-β). Así, inhibe la proliferación de células T evitando la expansión clonal de las células T cooperadoras y citotóxicas. Los linfocitos T

supresores no se ven afectados. Las dosis iniciales varían según el criterio de cada centro, el tipo de trasplante, las características de los pacientes y el protocolo adoptado. En general se administran entre 5 y 8 mg/kg/día por vía oral, repartidos en dos tomas. La primera dosis puede administrarse 2-4 horas antes del trasplante por vía oral, o bien en el periodo peroperatorio por vía intravenosa cuando la situación clínica del paciente no admite la vía enteral.

- b. **Tacrólimus:** es un macrólido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, e inhibir así la transcripción de diferentes genes (IL-2 y otros). Inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. También frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5. El tacrolimus se utiliza para prevenir el rechazo agudo del injerto. Se administra en asociación con esteroides y derivados del ácido micofenólico o inhibidores de mTOR. La dosis inicial recomendada es de 0,1-0,2 mg/Kg. En días sucesivos, la dosis deberá ajustarse en función de las concentraciones sanguíneas. Actualmente se recomienda mantener niveles sanguíneos predosis entre 8 y 12 ng/ml en el periodo de inducción, y posteriormente 4 y 8 ng/ml. Si se utilizan anticuerpos de inducción, puede mantenerse niveles entre 4 y 8 ng/ml desde el principio.

3. Inhibidores de la síntesis de nucleótidos [16]

- a. **Azatioprina:** es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de purinas, y por tanto la proliferación de linfocitos T. La dosis inicial es de 1,5-2 mg/kg cada 24 horas, en una o dos tomas, por vía oral. Puede administrarse también por vía intramuscular. Tras las primeras semanas se recomienda disminuir la dosis a 1-1,5 mg/Kg/día.
- b. **Micofenolato Mofetil (MMF) y micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MFA):** inhibe selectivamente la síntesis de novo de las purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de

adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Mofetil micofenolato es el éster 2-morfolinoetílico del AMF y por su parte el ácido micofenólico con recubrimiento entérico es una sal sódica. La dosis habitual de mofetil micofenolato es de 500-1.000 mg/12h y la de ácido micofenólico con recubrimiento entérico de 360-720 mg/12h. Debe ingerirse con el estómago vacío, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

4. Inhibidores del m-TOR o de la señal de proliferación [16]

- a. **Sirólimus y Everólimus:** Los inhibidores de mTOR son macrólidos que actúan en una etapa de proliferación celular más tardía, inhibiendo las señales específicas para las citocinas. Para actuar, los inhibidores de mTOR precisan formar un complejo con una inmunofilina. Al igual que tacrolimus, se unen a FKBP-12, pero a diferencia de éste, no inhiben la calcineurina. El everolimus es un derivado del sirolimus con una semivida de eliminación más corta y mayor biodisponibilidad oral. Los inhibidores de mTOR presentan, además de su efecto inmunodepresor, propiedades antivirales, bien demostradas en pacientes trasplantados en cuanto a la prevención y/o tratamiento de infecciones por citomegalovirus o virus BK. En inmunosupresión primaria se debe utilizar asociado a CsA o a tacrolimus. En el caso de everolimus, la dosis inicial recomendada es de 0,75 mg cada 12 horas o 1,5 mg cada 12 horas cuando se combina con ciclosporina o tacrolimus, respectivamente. La asociación tacrolimus-inhibidor de mTOR es al menos tan eficaz como la asociación tacrolimus-micofenólico. En pacientes que van a ser sometidos a reducción/retirada de inhibidor de la calcineurina, la introducción de un inhibidor de mTOR se ha demostrado eficaz cuando la función renal previa a la conversión está suficientemente preservada (filtrado glomerular estimado por encima de 40-50 ml/min) y proteinuria por debajo de 500 mg/24 horas.

5. **Anticuerpos antilinfocitarios policlonales (ATG)**

Se obtienen tras inmunización del caballo o, más comúnmente, el conejo con células tímicas o linfoblastos. A partir del suero se consigue un preparado rico en inmunoglobulinas IgG purificado para eliminar anticuerpos con reacción cruzada frente a plaquetas, neutrófilos o hematíes. Todo el proceso conlleva la falta de homogeneidad en la concentración de inmunoglobulinas y, por tanto, de la potencia de los distintos tipos de preparados e incluso de los lotes de un mismo producto.

Prevención del rechazo agudo (tratamiento de inducción) en pacientes considerados de alto riesgo inmunológico, por ejemplo, con elevada sensibilización HLA frente al panel y trasplantes, o que reciben órganos de donantes límites y de edad avanzada, con alto riesgo de presentar función retardada del injerto.

Se emplean en combinación con esteroides, micofenolato y anticalcineurínicos o, con menor frecuencia, inhibidores de la señal de proliferación (sirolimus o everolimus). Permiten administrar dosis iniciales reducidas de los anticalcineurínicos o demorar su introducción (terapia secuencial). Tratamiento de elección en el rechazo agudo del injerto de grados II y III de Banff o que no responde a los bolos de esteroides.

Entre las globulinas policlonales disponibles, las obtenidas por sensibilización del conejo, Timoglobulina® y Grafalon®, han mostrado mayor eficacia que las obtenidas del caballo, ATGAM®, Linfoglobulina®, y son las utilizadas habitualmente. Las dosis varían entre 1,5 y 5 mg/kg/día y para su ajuste se aconseja cuantificar el número de células T absolutas, recomendándose evitar niveles inferiores a 50 células/ μ l.

6. **Anticuerpos monoclonales [16]**

- a. **Basiliximab:** Este anticuerpo quimérico de origen murino está formado por IgG1 dirigida contra la cadena del receptor de IL-2. Está indicado como pauta de inducción para la prevención del rechazo del injerto. No induce la aparición de anticuerpos neutralizantes y es bien tolerado. Previene la expansión clonal del linfocito T, y es menos eficaz en la prevención de dicha respuesta en las células memoria. En consecuencia, su uso estaría indicado en pacientes con riesgo inmunológico estándar o bajo, sin sensibilización

HLA o con baja tasa de anticuerpos. Se administran dos dosis de 20 mg por vía intravenosa los días 0 y 4 después del trasplante, lo que permite saturar el receptor de la IL-2 durante 30-45 días. Aunque su potencia de prevención de rechazo agudo es menor que la obtenida con anticuerpos policlonales, se asocian a menos efectos secundarios y similar supervivencia de injerto o paciente

- b. **Rituximab:** Es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno CD20 del linfocito B, que inhibe la proliferación celular e induce apoptosis. Aprobado para el tratamiento de los linfomas de células B, se ha utilizado en la preparación del trasplante renal en presencia de incompatibilidad ABO y en el tratamiento del rechazo agudo humoral. No existe consenso respecto a la pauta de administración. Esta puede consistir en la administración de una sola dosis de 375 mg/m², que provoca una depleción de linfocitos B que se mantiene durante semanas o meses, o bien de una o dosis de entre 200 y 400 mg al inicio y al final del ciclo de tratamiento de desensibilización.

Complicaciones del trasplante renal

Necrosis Tubular Aguda

Hasta un 25-50% de los TR presentan disfunción inicial del injerto con oliguria o anuria sobre todo por necrosis tubular aguda (NTA). Se trata de una complicación más frecuente en pacientes de alto riesgo inmunológico y en los que reciben un injerto de donante añoso sobre todo si el trasplante se ha recibido en condiciones de hipotensión y si han tenido un tiempo de isquemia fría y de sutura prolongados. La ausencia de función del TR en las primeras horas tras la cirugía, a pesar de una adecuada hidratación del receptor, es usualmente diagnóstica de NTA si se han descartado causas obstructivas o vasculares. Habitualmente se resuelve en días, pero si la oliguria persiste en la segunda semana postrasplante se debe realizar una biopsia para descartar rechazo agudo o nefrotoxicidad por anticalcineurínicos.

Es la complicación más frecuente tras el trasplante renal y tiene implicaciones pronósticas sobre la supervivencia del mismo. Su etiología y diagnóstico diferencial varían en función del momento de presentación. Postrasplante inmediato (0-7 días): en este periodo el injerto puede presentar evoluciones diferentes: (a) función inmediata del injerto (FII), con buena diuresis y descenso rápido de los productos nitrogenados; (b) función retrasada del injerto (FRI), definida como la necesidad de diálisis, oligoanuria o retraso en el descenso de la creatinina plasmática en la primera semana postrasplante y (c) raramente. [17] [18] [19]

El rechazo es la principal complicación tras el TR. Se puede clasificar en:

Hiperagudo: ocurre en las 48 horas tras la vascularización del injerto y obliga a su extirpación. Se caracteriza por trombosis intravascular iniciada por los anticuerpos citotóxicos preformados dirigidos contra antígenos endoteliales del donante. Con la prueba cruzada que se realiza actualmente pretrasplante la incidencia ha disminuido hasta ser de 0,1-1%. El rechazo agudo acelerado es muy parecido al hiperagudo, pero aparece en la primera semana postrasplante, obligando igualmente a realizar la trasplantectomía.

Agudo: a pesar de las nuevas terapias inmunosupresoras el rechazo agudo (RA) sigue siendo una causa frecuente de pérdida del injerto en el primer año postrasplante con una incidencia de 15-25%. Es además el principal factor predictivo del desarrollo de rechazo crónico. Se define como un deterioro agudo de la función renal con cambios patológicos específicos en el injerto. Ocurre generalmente en los tres primeros meses del TR, pero puede aparecer posteriormente (RA tardío). En los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina las manifestaciones clínicas (fiebre, molestias en la zona del injerto, oliguria y malestar general) son menos evidentes, existiendo a veces sólo un aumento de la creatinina sérica. La biopsia es esencial para un diagnóstico correcto (clasificación de Banff) y permite diferenciar entre:

–**Rechazo agudo túbulo-intersticial:** supone el 70-85% de los episodios de RA. Se debe a la reacción del huésped frente a los antígenos de histocompatibilidad de clase II. Se caracteriza por tubulitis, las características citológicas del infiltrado, y sobre todo la proporción del parénquima ocupado por los infiltrados.

–**Rechazo agudo vascular/humoral:** supone el 15-30% de los episodios de RA. Está mediado por anticuerpos aunque a veces se asocia al rechazo celular. Predominan los cambios vasculares y glomerulares con fenómenos de endotelial inicialmente pueden progresar hasta arteritis necrotizante. En los últimos años se ha descrito una entidad con mal pronóstico que es el RA humoral y que se define mediante los siguientes criterios:

–Rechazo agudo córticorresistente que requiere anticuerpos antilinfocitarios.

–Lesiones histológicas de vasculitis y necrosis fibrinoide junto con depósitos generalizados de C4d en los capilares peritubulares.

–Detección de anticuerpos donante específicos, no detectados previamente.

Biopsia renal en Pacientes Trasplantados

La biopsia renal del trasplante generalmente se realiza cuando se sospecha un rechazo agudo o crónico del aloinjerto renal. El principal indicador clínico de disfunción del aloinjerto renal es una tendencia a aumentar los niveles de creatinina sérica por encima del valor inicial. Un solo valor de laboratorio anormal generalmente no justifica una biopsia renal. Algunos autores han sugerido un aumento de la creatinina sérica del 25% por encima de la basal como indicación de biopsia renal para trasplante. [20]

Otros indicadores clínicos tempranos de rechazo del aloinjerto incluyen fiebre inexplicable, edema, hipertensión, eosinofilia, oliguria, anuria y proteinuria no relacionada con la glomerulonefritis. Los criterios clínicos por sí solos no pueden predecir la disfunción del injerto en el 50% al 70% de los pacientes; por lo tanto, a menudo se requiere la confirmación histológica del diagnóstico. [21]

Algunos autores han recomendado biopsias de trasplante de protocolo a intervalos programados a pesar de la función renal normal para diagnosticar la disfunción subclínica del aloinjerto. En un estudio, los autores realizaron 228 biopsias de trasplante en 108 pacientes. Concluyeron que, al realizar biopsias renales de trasplante de protocolo, su grupo pudo diagnosticar y tratar el rechazo agudo clínicamente asintomático en el 13 % y el rechazo crónico en el 52 % de sus pacientes. [22] Algunos autores creen que la presencia de inflamación

subclínica contribuye a la esclerosis crónica del injerto. Sin embargo, la importancia clínica de la detección temprana de infiltrados inflamatorios silenciosos en aloinjertos estables sigue siendo controvertida. [23]

Hallazgos patológicos de la Biopsia Renal

Rechazo Mediado por Anticuerpo (ABMR)

ABMR se reconoció por primera vez en 1996 en forma de rechazo hiperagudo en pacientes con anticuerpos específicos del donante (DSA) previos al trasplante. DSA, en gran medida reactivos a los antígenos leucocitarios humanos (HLA), ahora se reconocen como una causa significativa de ABMR. En la clasificación de Banff, ABMR se divide en dos tipos: agudo/activo ABMR (agudo ABMR) y ABMR crónico/activo (ABMR crónico).

La ABMR aguda ocurre en pacientes que desarrollan un umbral nivel de anticuerpos antidonante después del trasplante o que fueron presensibilizados y trasplantados después de la desensibilización. La ABMR aguda ocurre más comúnmente de 1 a 3 semanas después del trasplante, particularmente en pacientes insensibilizados, pero puede desarrollarse repentinamente en cualquier momento. El principal factor de riesgo para la ABMR aguda es la presensibilización [transfusión de sangre, embarazo, trasplante previo], a juzgar por una prueba cruzada positiva histórica o altos niveles de anticuerpos reactivos del panel (PRA), pruebas cruzadas de citometría de flujo o métodos de laboratorio.

Por el contrario, la ABMR crónica generalmente se presenta de manera insidiosa, varios años después del trasplante. ABMR crónico se desarrolla a través de una serie de etapas durante muchos meses a años. El mecanismo para el desarrollo de ABMR crónico consta de cuatro pasos: (1) DSA de novo producción, (2) interacción de DSA de novo con el endotelio microvascular, lo que resulta en positividad para C4d, (3) cambios histopatológicos específicos, como trasplante Glomerulopatía y multicapa de la membrana basal peritubular acompañada de inflamación microvascular y (4) aumento de la creatinina sérica. La secuencia se basa en varias observaciones. Por ejemplo, en pacientes no presensibilizados, DSA de novo precedida la aparición de proteinuria en un promedio de 9 meses y la aparición de creatinina sérica elevada a los 12 meses .

Rechazo Mediado por Células T (TCMR)

Durante mucho tiempo se creyó que la TCMR era el proceso central en el rechazo del aloinjerto. En consecuencia, las terapias para prevenir y tratar el rechazo del aloinjerto se dirigieron principalmente contra las células T antes de que ABMR fuera reconocido. En la clasificación de Banff 2013, el rechazo mediado por células T (TCMR) incluía categorías 3 (cambios en el límite) y 4 (TCMR agudo/crónico). La RMTC se puede dividir en dos tipos: aguda RMTC y RMTC crónica. TCMR agudo (categoría Banff 4, tipos I-III) es la forma de rechazo que se desarrolla más comúnmente en los primeros meses después del trasplante. TCMR puede ocurrir tan pronto como 6 días, y tan tarde como décadas, postrasplante. Las manifestaciones clínicas del RMTC aguda grave incluye un aumento repentino de los niveles séricos, creatinina, una disminución en la producción de orina, fiebre, sensibilidad del injerto e hinchazón, pero estos síntomas a menudo están ausentes en pacientes bajo inmunosupresión moderna.

Rechazo agudo rico en células plasmáticas (PCAR)

PCAR es un tipo morfológico de rechazo agudo con células plasmáticas prominentes, que normalmente representan >10% de las células mononucleares intersticiales. El diagnóstico histológico de PCAR requiere la consideración del trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante (PTLD), infección viral y toxicidad de drogas. En estudios previos, la respuesta a la terapia antirrechazo en PCAR, como los esteroides, fue menor que satisfactoria, con bajas tasas de supervivencia del injerto. Algunos informes apoyan la hipótesis de que un componente mediado por anticuerpos participa en el injerto lesión de PCAR porque puede estar asociada con tanto la tinción C4d como la DSA.

Nefrotoxicidad por Inhibidor de Calcineurinas (CNI)

Los ICN son inmunosupresores de mantenimiento fundamentales pero, irónicamente, estos fármacos pueden causar toxicidad renal por varios mecanismos. Las características histológicas pueden ser divide en dos tipos, nefrotoxicidad aguda y crónica, y las lesiones diana involucran los

glomérulos, arteriolas, y túbulo-intersticio. La nefrotoxicidad aguda por CNI incluye MAT, vasoconstricción arteriolar aferente y vacuolización isométrica de los túbulos, mientras que la CNI crónica nefrotoxicidad incluye glomeruloesclerosis, arteriolar engrosamiento hialino y IF/TA. nefrotoxicidad CNI también afecta a los receptores con trasplante de órganos no renales.

Nefropatía por Poliomavirus (PVN)

La nefropatía del aloinjerto por poliomavirus (PVN), típicamente asociada con el virus BK, es causada por la reactivación de poliomavirus latentes intrainjertos bajo inmunosupresión. PVN fue descrita por primera vez por Mackenzie en 1978, y posteriormente informes describieron la importancia de PVN en pacientes con trasplante de riñón. Aproximadamente 30 a 50% de los receptores muestran el virus por citología o reacción cadena de polimerasa dentro de los primeros 3 meses después del trasplante de riñón y PVN puede ocurrir en un tiempo promedio de 10– 14 meses, pero tan pronto como 6 días y tan tarde como 6 años, después del trasplante de riñón.

La clave para el diagnóstico de PVN son las características histológicas de las células epiteliales: el llamado vidrio esmerilado cuerpo de inclusión intranuclear, lisis celular, necrosis, desprendimiento en el lumen tubular, denudación de tubular membrana basal, inflamación intersticial, tubulitis, IF/TA y la positividad de estas células para la tinción de SV40. Las características clínico-patológicas de la PVN incluyen una alta tasa de biopsias falsas negativas, dificultades para distinguir la RMTTC, la presencia de infección por CMV y la persistencia durante meses o años.

Recurrencia de Enfermedad como causa de disfunción

1-Nefropatía por inmunoglobulina A/inmunoglobulina A (IgAN/ IgA) vasculitis

Las tasas de recurrencia notificadas de IgAN después del trasplante varían entre 30 y 35%. El diagnóstico de recurrencia de IgAN requiere la presencia de depósitos mesangiales y hiperplasia en el injerto, así como IgAN primaria conocida. La recurrencia de IgAN ocurre típicamente más de 3 años después trasplante. El riesgo de pérdida del injerto debido a la recurrencia de IgAN osciló entre el 3 y el 5% [132]. En comparación con la IgAN, Se sabe relativamente poco sobre la

vasculitis IgA recurrente en aloinjertos renales. La tasa de recurrencia oscila entre el 15 y el 53 %, y la pérdida del injerto por vasculitis IgA recurrente fue del 7,5 al 28,6 % en diferentes períodos de observación.

2- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS)

El riesgo informado de recurrencia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS) en el primer injerto varía de 30 al 60%, mientras que la tasa se aproxima al 100% en posteriores injertos. Las características clínicas de la recurrencia de la FSGS incluyen el inicio temprano y agudo de proteinuria masiva (horas a días después del trasplante). Factores de riesgo de recurrencia incluyen inicio en la niñez, edad <15 años, progresión a ESRD dentro de los 3 años del inicio, aumentos difusos en células mesangiales en el riñón nativo, desarrollo de FSGS recurrente en aloinjerto previo de riñón, raza blanca, y recibiendo un riñón de un anciano donante.

3- Nefropatía membranosa (MN)

La tasa de recurrencia de la nefropatía membranosa (MN) después del trasplante de riñón se ha informado que es 30-45%. La enfermedad generalmente ocurre 2-3 años después trasplante, afectando negativamente la supervivencia del injerto con una tasa de pérdida del injerto del 10-50% a los 10 años. Determinación de los subtipos de IgG dentro de los depósitos inmunes en la MN puede ser útil en el diagnóstico diferencial. IgG4 es el subtipo predominante en MN idiopático y MN recurrente, que no cambió con el tiempo en recurrente MN.

4- Glomerulonefritis Membranoproliferativa (MPGN)

La clasificación tradicional de glomerulonefritis membranoproliferativas (MPGN) se basó en la ubicación y tipo de depósitos electrondensos: el tipo I se caracterizó por depósitos subendoteliales, el tipo II por depósitos electrondensos intramembranosos y el tipo III por depósitos subendoteliales y subepiteliales. La corriente clasificación reconoce la importancia de la microscopía IF en la división adicional de MPGN en MPGN mediada por complejos inmunes, con inmunoglobulinas glomerulares y depósito de complemento y MPGN con anomalías en regulación de la vía alternativa del complemento, lo que resulta en depósitos aislados de C3 con poca o ninguna inmunoglobulina por IF (glomerulopatía C3). La GNMP tipo II se designa actualmente como enfermedad de depósitos densos (DDD) y se reconoce como una variante de la glomerulopatía C3. [24]

2.3 Contextualización

Hospital General Plaza de la Salud

El Hospital ha sido concebido como una institución médico-asistencial del más alto nivel científico que se pueda ofrecer en el país. Las inversiones que se han hecho en su construcción y equipamiento, y la presencia de un cuerpo de médicos especialistas capacitados, la mayoría de ellos entrenados en importantes centros médicos de América y Europa, avalan la calidad de la atención a los pacientes y lo definen como un centro de referencia nacional con proyección internacional.

Entró en operación en el año 1997 y por la calidad y variedad de sus servicios, así como por el equipo y personal técnico que dispone, está reputado como uno de los mejores centros de salud dentro del sistema nacional hospitalario. Presta asistencia médica a toda la ciudadanía, incluyendo atención primaria y emergencia especializada las 24 horas al día. El personal médico ha sido conformado por especialistas y sub-especialistas, agrupados en Departamentos: Medicina interna, Cirugía General, Gineco Obstetricia, Gastroenterología y Endoscopía, Pediatría, Enseñanza e Investigación, Traumatología y Ortopedia. Los Servicios Especiales son: Diagnósticos por Imágenes, Anatomía Patológica, Geriatria, Medicina Física y Rehabilitación, Odontología, Laboratorio y Banco de Sangre, Cardiología, Onco Hematología, Oftalmología, Patología Mamaria, Emergencias, Atención Primaria, enfermería, farmacia, alimentación y trabajo social.

Este Hospital ofrece servicios médicos en una amplia variedad que incluye emergencias, medicina interna con todas sus sub-especialidades, cirugía incluyendo urología, oftalmología, otorrinolaringología, neurocirugía, plástica, pediatría y subespecialidades, intensivo pediátrico y neonatal, cirugía torácica, cirugía general y anestesiología. Además, consta con servicios de rehabilitación, geriatría, traumatología, oncología y hemodiálisis. Tiene su propio banco de sangre, una moderna cafetería, un sistema de ambulancias 24 horas, farmacia, módulos de odontología, departamento de Rayos X con Tomógrafo, Densitómetro, Sonógrafos, Mamógrafo, Unidad de Vídeo Endoscopía y un amplia y moderna sala de emergencias, con área de reanimación, 10 cubículos de atención a los usuarios y sala de observación con 6 camas. Desde el año 2002 de forma oficial se convierte en un Hospital Docente Universitario, iniciando su primer programa de

Residencia Medica en Medicina Familiar y Comunitaria, y con el desarrollo de los Programas de Medicina Interna y Cirugía General del Internado Rotatorio de la Universidad Iberoamericana.

VISIÓN

- HGPS para el 2026 se habrá convertido en un sistema de salud integral y de calidad con capacidad para responder a las necesidades del país.

VALORES

- Sensibilidad
- Eficiencia
- Ética
- Innovación

MISIÓN

- Brindar atención médica integral de calidad a la población local y global, soportada por un equipo humano calificado y motivado en el marco de los valores institucionales.

Unidad de Trasplante del Hospital General Plaza de la Salud

La Unidad de Trasplantes es una entidad especializada del HGPS que dio origen al trasplante de órganos de donantes fallecidos en el país, manteniéndose desde el año 2007, como la pionera en procedimientos innovadores y de alta complejidad, con resultados excelentes hasta la actualidad.

Esta unidad cuenta con un gran número de médicos especializados en el área de trasplante, que, junto a un equipo multidisciplinario calificado, están comprometidos con el bienestar de los

pacientes y con la visión del hospital de ofrecer un servicio ético- profesional con la más alta calidad humana.

Ofrece atención médica integral y cirugías con las técnicas más avanzadas y acorde a los estándares internacionales más reconocidos en materia de trasplante a nivel mundial, garantizando así los buenos resultados de nuestro programa, el cual cumple con un riguroso control de garantía de calidad.

CAPITULO III: DISEÑO METODOLOGICO

CAPITULO III: DISEÑO METODOLOGICO

3.1 Conceptos y modalidad del trabajo final

Es un proyecto de investigación que busca determinar las características clínico-patológicos de los pacientes diagnosticados con disfunción de injerto renal trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo enero 2012-diciembre 2022.

3.2 Tipo de Estudio

Se realizo un estudio no experimental, descriptivo y de corte transversal, conformado por revision retrospectiva de los expedientes de los pacientes del Programa de Trasplante Renal del Hospital general Plaza de la salud en el periodo enero 2012-diciembre 2022.

3.3 Variables y su operalización

Dimension	Variable	Definición	Indicador
Socio-demografica	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha	a) De 18 a 30 años b) De 31 a 50 años c) De 51 a 70 años d) Mayor de 71 o más
	Sexo	Estado genotípico condicionado genéticamente y que determina el género	-Masculino -Femenino

Factor de riesgo no dependiente del Receptor	Tipo de Donante	Procedencia del injerto trasplantado	-Donante vivo relacionado -Donante vivo no relacionado -Donante cadavérico
Factor de riesgo para disfuncion del injerto	2do Trasplante renal	Cantidad de injertos recibidos previamente	-Si -No
	Hipersensibilizado previamente	Factor de riesgo de contactos de anticuerpos previo al trasplante	-Embarazo -Transfusiones -Trasplante
	Tiempo de Presentacion de disfuncion del injerto	Resultado desfavorable de la sospecha de la perdida parcial o total del injerto renal.	-Hiperagudo (<48 horas) -Agudo (<6 meses) -Cronico (>6 meses)
	Comorbilidades	Asociación de dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	-Hipertensión Arterial -Diabetes Mellitus -Glomerulopatía -Nefropatía por reflujo -Pielonefritis -Otras
Presentacion de Disfuncion Renal	Disfuncion Renal comprobada con	Toma de tejido por sospecha de	-Si -No

	biopsia	disfuncion renal	
Características Clínicas	Características clínicas	Síntoma o signo clínico presentado por el paciente.	-Proteinuria -Edema -Disminución de diuresis -Disnea -Fiebre -Dolor en el injerto
	Creatinina al momento de la disfunción del injerto	Valor utilizado para estimar la función renal	-valor numerico
Características Histo- patologías	Características Patológicas	Hallazgo encontrado en la biopsia del riñón trasplantado.	-Necrosis Tubular Aguda -Rechazo Mediado por Anticuerpo (ABMR) -Rechazo Mediado por Células T (TCMR) -Rechazo agudo rico en células plasmáticas (PCAR) -Nefrotoxicidad por Inhibidor de Calcineurinas (CNI) -Nefropatía por Poliomavirus (PVN)

			-Recurrencia de Enfermedad como causa de disfunción.
Tratamiento y manejo	Fármaco Inmunosupresor	Tipo de farmacoterapia inmunosupresora para evitar rechazo del injerto.	-Corticosteroides -Inhibidor de calcineurinas -Inhibidor de la síntesis de nucleosidos -Inhibidor M-TOR -Anticuerpo policlonales anti-linfocito -Anticuerpo mononucleares anti-linfocito -Anti CD25
	Cambio de Inmunoterapia post-disfunción	Intervención farmacología inmunosupresora se reajusto	-Si -No

3.4 Método y técnicas de investigación

Previa a la aprobación de la oficina de tesis, comité de ética y el establecimiento de salud donde se llevará a cabo la investigación, se accederá al expediente digital al cual se le aplicará el formulario de recolección de datos, valorando los criterios de inclusión y exclusión para obtener la información de los expedientes seleccionados.

3.5 Instrumento de recolección de datos

Los datos recolectados en los archivos del departamento de Nefrología en la unidad de trasplante renal del Hospital General Plaza de la Salud (HGPS). De los mismos se tomarán las variables a evaluar: edad, sexo, tiempo de evolución de enfermedad.

3.6 Consideraciones éticas

Se presentó el anteproyecto al complementar el formulario de sustentación del tema y se depositó para su revisión y posterior aprobación por la Dirección Académica de la Escuela de Medicina, quien comprobó la no existencia de otro trabajo similar y que cumple con los lineamientos establecidos por la institución.

Las consideraciones éticas que fueron aplicadas en esta investigación estuvieron basadas en el protocolo de evaluación estipulado por el Departamento de investigaciones y Enseñanza del Hospital General Plaza de la Salud y el Comité de Ética de la Universidad Iberoamericana, UNIBE, respetando la información obtenida y manteniendo el anonimato.

3.7 Selección de población y muestra

3.7.1 Universo

Está conformado por todos los pacientes del programa de trasplante renal del Hospital General Plaza de la Salud hasta diciembre del 2022.

3.7.2 Muestra

Se tomó una muestra no probabilística de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

3.7.3 Criterios de Inclusión

- Pacientes pertenecientes al programa de trasplante renal del Hospital General Plaza de la Salud.
- Pacientes que se hayan recibido el trasplante renal en el Hospital General Plaza de la Salud.
- Que se encuentren dentro del periodo de estudio enero 2012– diciembre 2022.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que se hayan realizado biopsias renales por sospecha de disfunción de injerto.

3.7.4 Criterios de Exclusión

- Pacientes no que se hayan recibido el trasplante renal en el Hospital General Plaza de la Salud.
- Que no se encuentren dentro del periodo de estudio enero 2012– diciembre 2022.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no se hayan realizado biopsias renales por sospecha de disfunción de injerto.

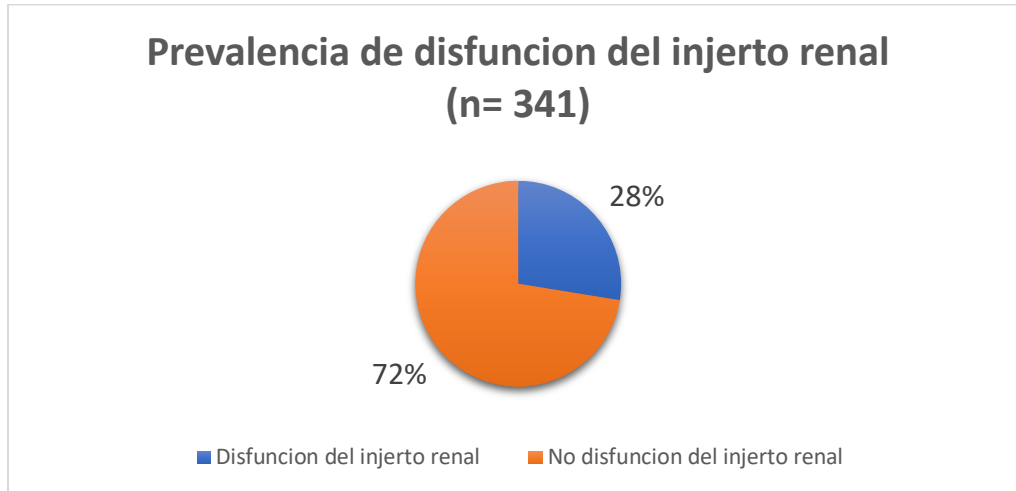
3.6 Procedimiento para el procesamiento y análisis de datos

De acuerdo con los objetivos propuestos y las variables, se detallarán las medidas de resumen para cada variable, y se utilizarán medidas de tendencia central y frecuencia simple con fines de realizar el análisis de los datos. Para esto se utilizará el programa Excel. Luego de que la información de la investigación sea desglosada en tablas y gráficos que la representan, será necesario resumirlas con el propósito de presentarla y discutirla.

CAPITULO IV: RESULTADOS

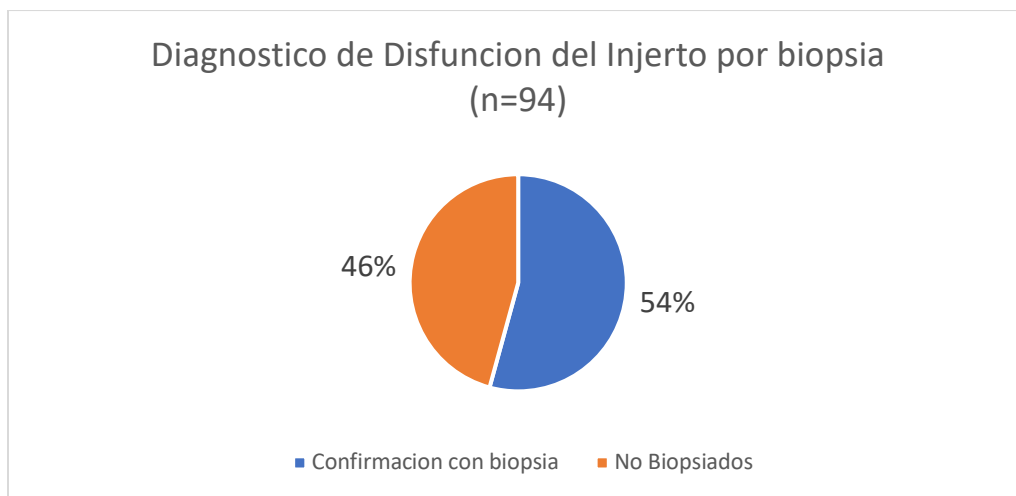
Capítulo IV: Resultados

Gráfico 1.- Prevalencia de pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022.



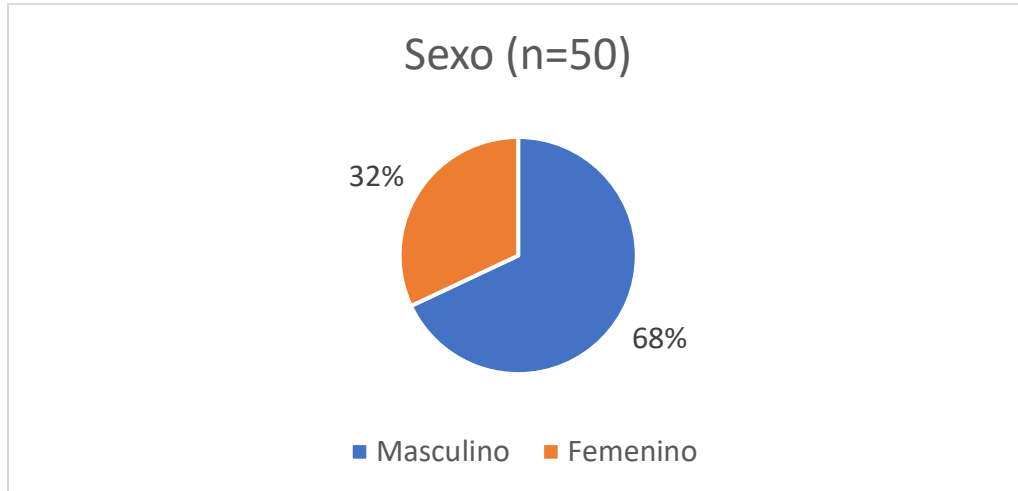
Fuente: Tabla No. 1, sección de anexos.

Gráfico 2.- Pacientes diagnosticados por biopsia con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022.



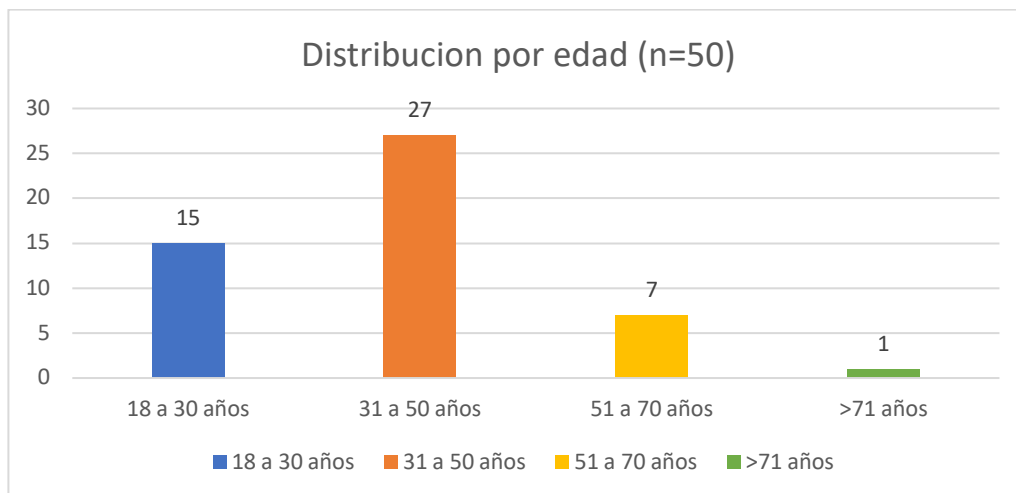
Fuente: Tabla No. 2, sección de anexos.

Gráfico 3.- Distribución de pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022 según sexo.



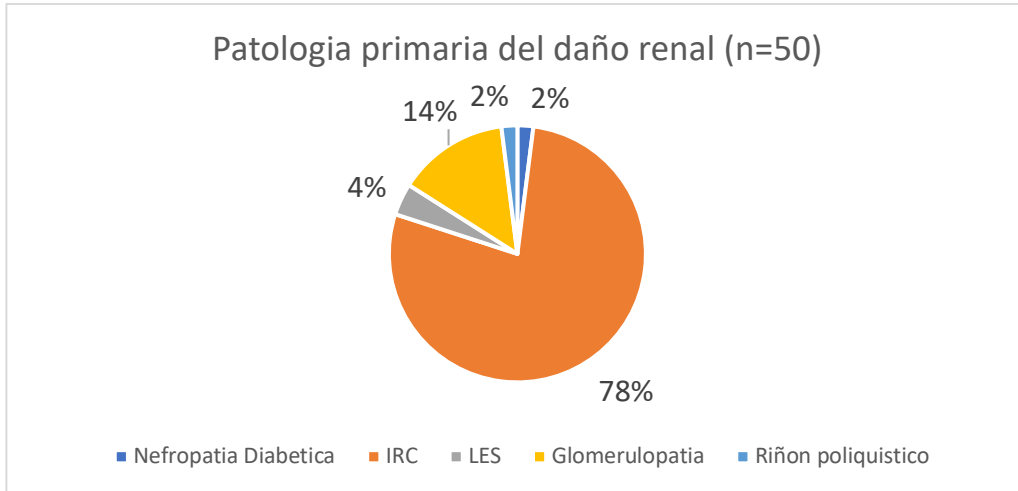
Fuente: Tabla No. 3, sección de anexos.

Gráfico 4.- Distribución por grupo etario de los pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022.



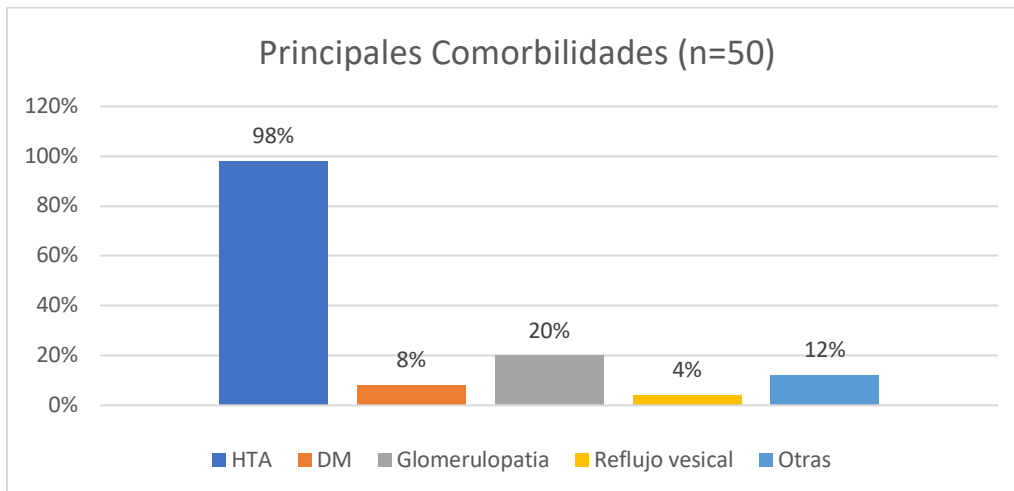
Fuente: Tabla No. 4, sección de anexos.

Gráfico 5.- Patología asociada al daño renal de los pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022.



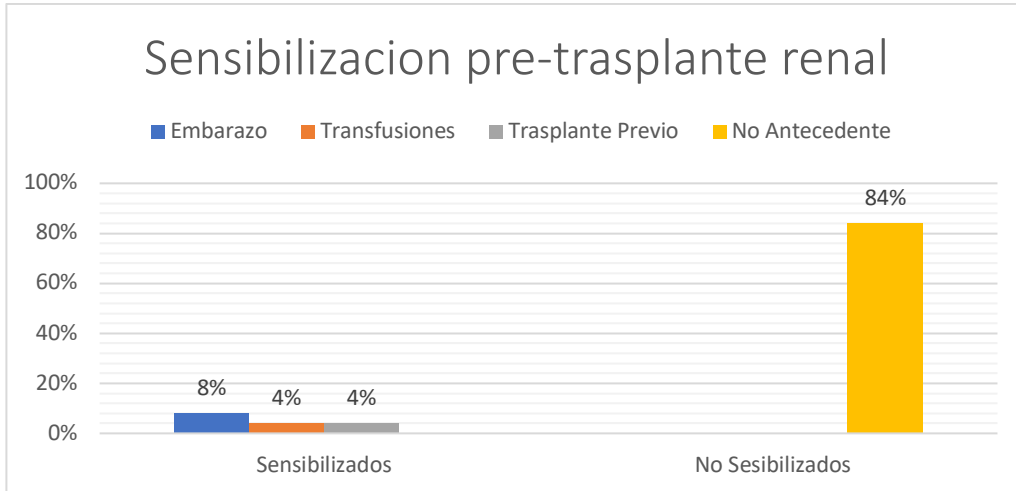
Fuente: Tabla No. 5, sección de anexos.

Gráfico 6.- Principales comorbidades de los pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022.



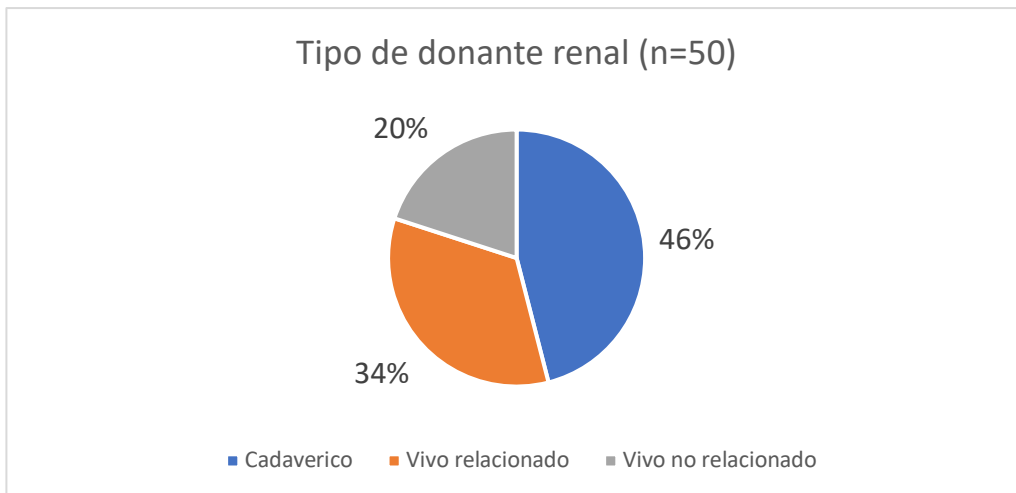
Fuente: Tabla No. 6, sección de anexos.

Gráfico 7.- Estatus de sensibilización previo al trasplante de los pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022.



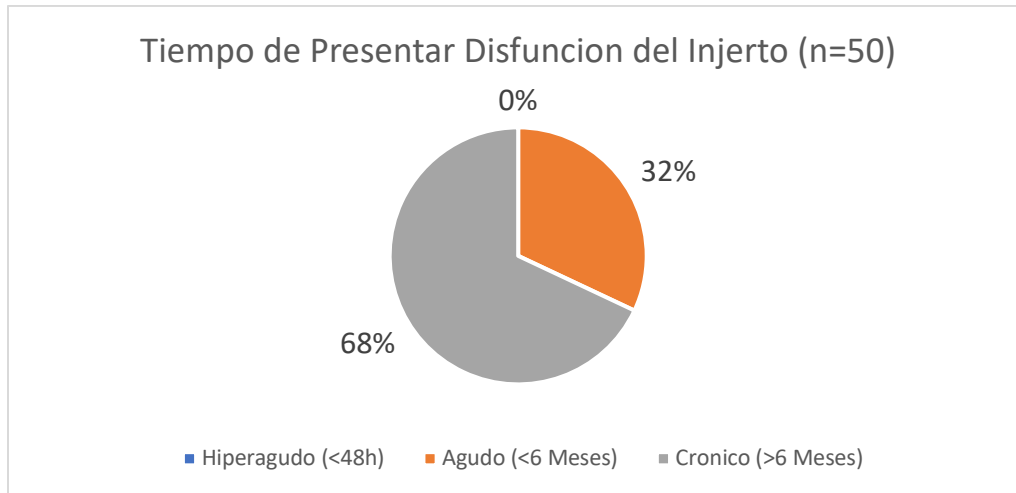
Fuente: Tabla No. 7, sección de anexos.

Gráfico 8.- Tipo de donante renal de los pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022.



Fuente: Tabla No. 8, sección de anexos.

Gráfico 9.- Tiempo promedio de presentar disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022.



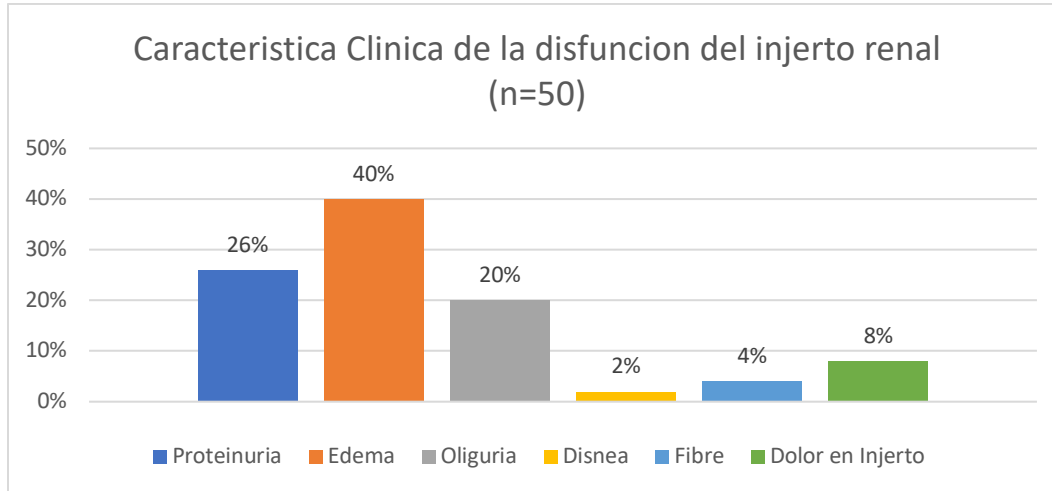
Fuente: Tabla No. 9, sección de anexos.

Gráfico 10.- Valor de Creatinina sérica de los paciente con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022 y su distribución temporal.



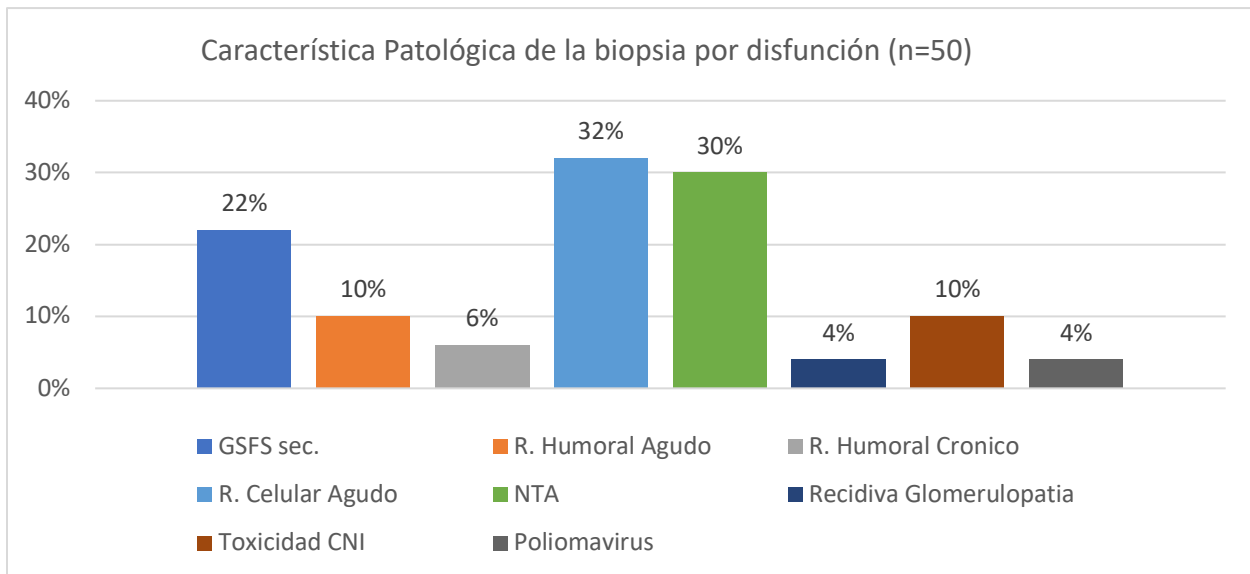
Fuente: Tabla No. 10, sección de anexos.

Gráfico 11.- Característica clínica de los pacientes con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022 y su distribución temporal.



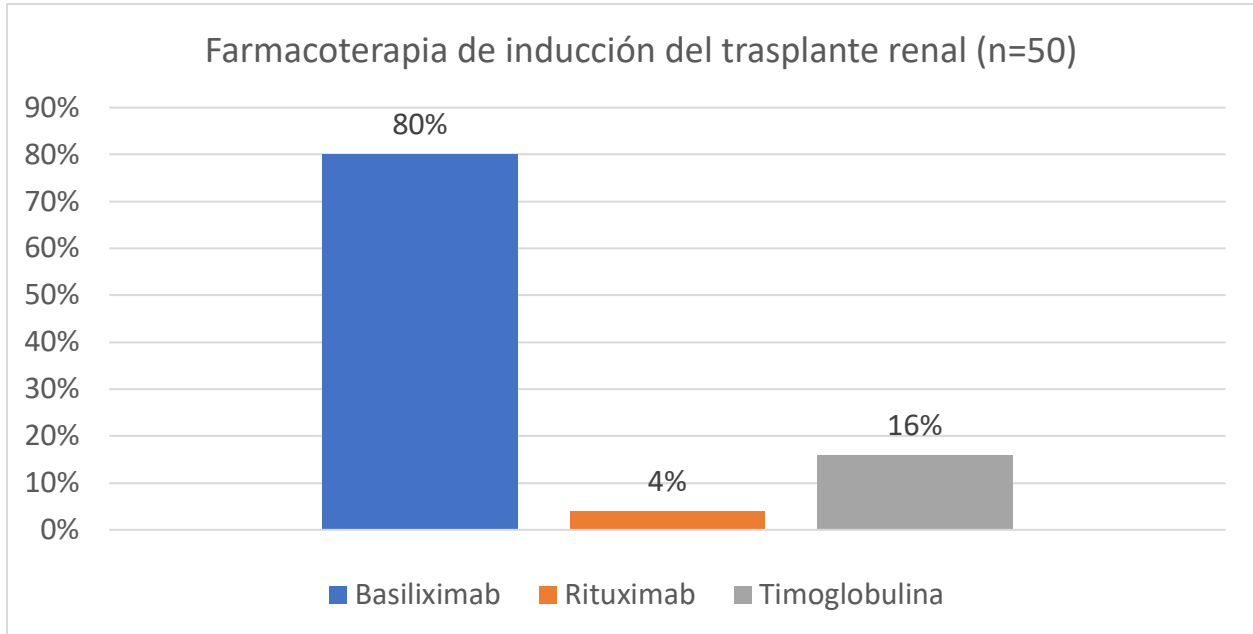
Fuente: Tabla No. 11, sección de anexos.

Gráfico 12.- Característica patológica por biopsia de los pacientes con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022 y su distribución temporal.



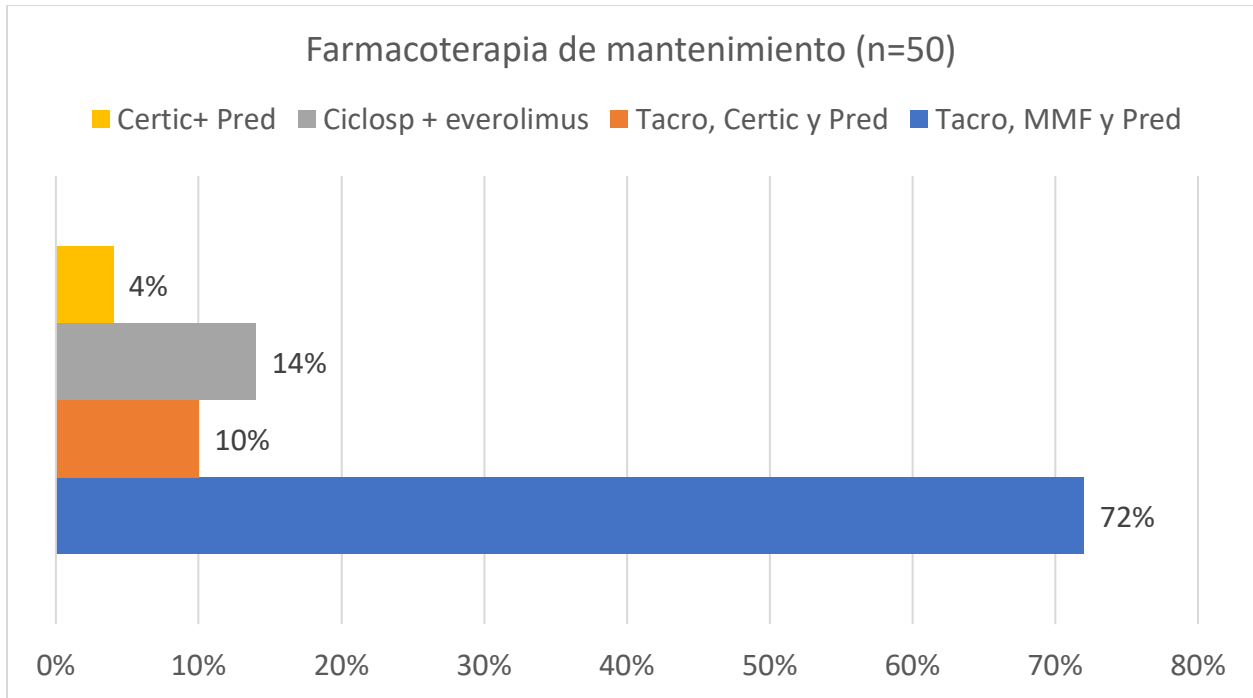
Fuente: Tabla No. 12, sección de anexos.

Gráfico 13.- Farmacoterapia de inducción los pacientes con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022.



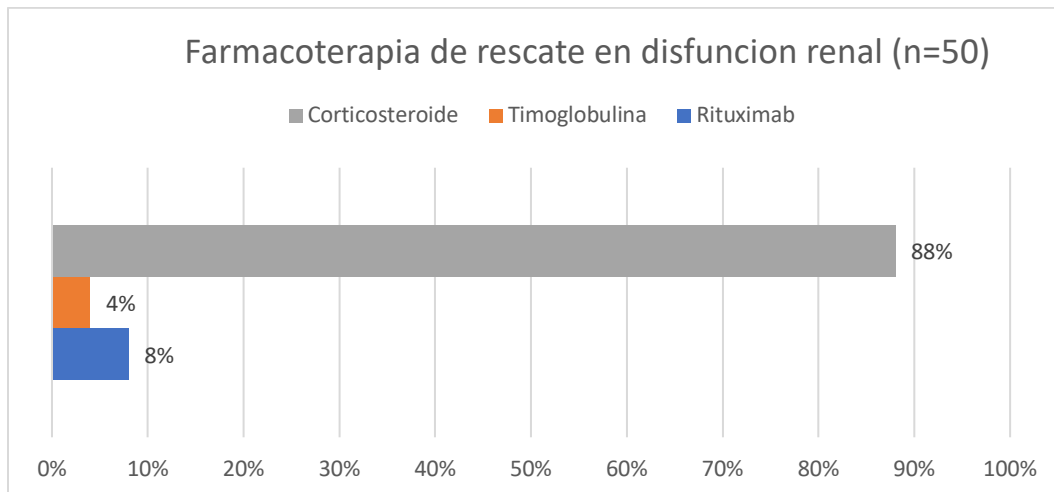
Fuente: Tabla No. 13, sección de anexos.

Gráfico 14.- Farmacoterapia de mantenimiento de los pacientes con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022.



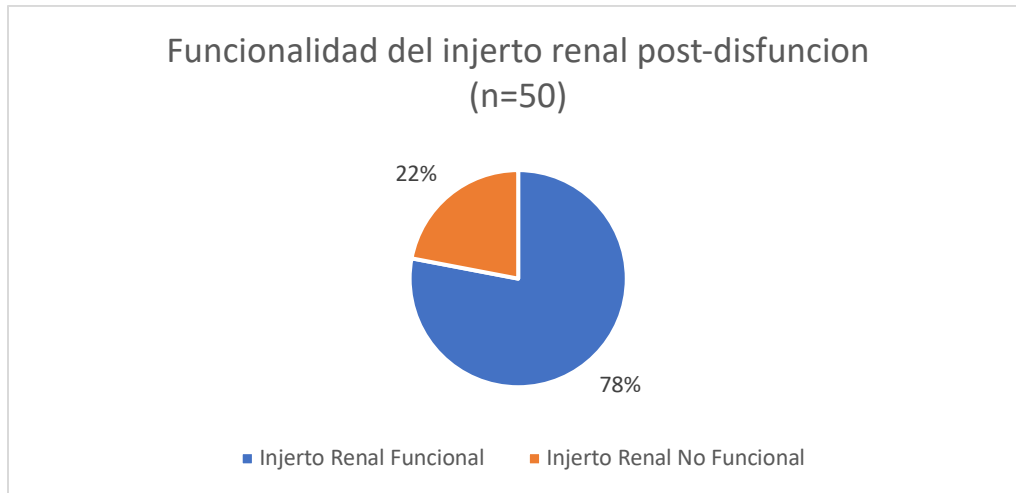
Fuente: Tabla No. 14, sección de anexos.

Gráfico 15.- Farmacoterapia de rescate de los pacientes con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012- Diciembre 2022.



Fuente: Tabla No. 15, sección de anexos.

Gráfico 16.- Funcionalidad del injerto renal luego de la disfunción en pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022 y su distribución temporal.



Fuente: Tabla No. 16, sección de anexos.

Capítulo V: Discusión y Conclusiones

5.1 Discusión

De los 341 pacientes trasplantados con injerto renal en el Hospital General de la Plaza De la Salud durante el periodo Enero 2012 – Diciembre 2022, se diagnosticaron por sospecha clínica unos 94 pacientes con disfunción renal, correspondiente al 28% del total de trasplantes renales. Lo cual en comparación a la incidencia global en pacientes de alto riesgo puede llegar hasta un 35%, lo cual muestra que en este periodo de 10 años ante la cantidad de pacientes trasplantados quedamos por debajo de la media global en disfunción. [24]

A pesar de las sospechas clínicas de disfunción renal los pacientes trasplantados, de los 94 pacientes, solo 51 de estos (correspondientes al 54%) fueron biopsiados para confirmación y estratificación de la disfunción renal. Dentro de las principales causas por la cual el resto de los 43 pacientes no fueron biopsiados se destaca la descompensación hemodinámica del paciente al momento de la disfunción renal, seguido de infección sistémica.

En cuanto al sexo, 68% correspondieron a pacientes masculinos mientras que el 32% a pacientes femeninas. Evidenciando que la incidencia de disfunción del injerto es ligeramente mayor en hombres que mujeres a diferencia de los antecedentes expuestos anteriormente donde se evidencio un predominio del sexo masculino.

En relación a la edad, de un total de 50 pacientes, 15 de estos tenían edades entre 18 y 30 años, representando un 30%, 27 tenían edades entre 31 y 50 años, representando un 54%, 7 tenían edades entre 51 y 70 años, representando un 14% y 1 pacientes con edad superior a los 71 años correspondientes a un 2 %, concluyendo que la mayor cantidad de pacientes en edades de entre 31 y 50 años. En comparación con la literatura, presenta similitud pues se establece que suele diagnosticarse entre los 31 y 50 años.

Comparando la causa o razón por la cual el paciente ameritó un trasplante renal , 39 de estos tenían como patología primaria una insuficiencia renal crónica terminal (IRC) no filiada, representando un 78%, seguido de las glomerulopatías con 7 pacientes, representando un 14%; 2 paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), representando un 4%; 1 pacientes con nefropatía diabética representando un 2% y 1 paciente con Riñón Poliquistico, correspondientes a un 2 %, concluyendo que la principal causa fue la Insuficiencia Renal Crónica de causa no filiada.

En cuanto a las comorbilidades del grupo de paciente con disfunción renal, 49 de los pacientes presentaron Hipertensión Arterial, correspondiente con un 98%; seguidos de 10 de los pacientes con glomerulopatía previamente diagnosticada: 2 pacientes con nefropatía por IGA y 4 pacientes con Nefropatía membranosa y 4 pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, correspondiente a un 20% acumulado; 4 pacientes padecían de Diabetes Mellitus para un 8% de los pacientes; 2 paciente padecían de enfermedad de reflujo vesical para un 4% y 6 pacientes presentaron otras comorbilidades dentro de las que destacan: cáncer de mama, hipotiroidismo y Hepatitis C representando un 12% acumulado. En comparación con la literatura, presenta similitud pues se establece que la principal comorbilidad de los pacientes renales es la hipertensión arterial sistémica de los pacientes con enfermedad renal crónica.

Se infiere que la mayor cantidad de pacientes que presenten pre- sensibilización previo al trasplante renal son los que mayor chance tengan de presentar un rechazo debido a los anticuerpos que puedan estar circulando, pero los resultados muestran que el 84% de los pacientes con disfunción del injerto renal no se había identificado previamente una causa de sensibilización previa, seguidos de un 8% correspondiente a 4 pacientes con sensibilización por embarazos previos, un 4% correspondiente a 2 pacientes sensibilizados por transfusiones previas y un restante 4% correspondiente a 2pacientes sensibilizados por trasplantes renales previos. Según el artículo de *“Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients“* la tasa de disfunción por rechazo son altas desde un 33 % al 69 % entre los pacientes sometidos a un nuevo trasplante renal, y hay un número creciente de pacientes en espera de un nuevo trasplante. [25]

Así mismo el tipo de donante del injerto renal que presento más disfunción del injerto luego del trasplante fueron los provenientes de donantes cadavéricos con un 46% correspondientes a 23 pacientes; seguidos de los donantes vivos relacionados con un 34% correspondientes a 17 pacientes y el restante 20% correspondientes a 10 pacientes de donantes vivos no relacionados.

En el grupo de estudio el tiempo promedio de presentar disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados fue crónico o mayor a 6 meses en un 67% de los pacientes, correspondiente a un 34 de los mismos y agudo o menor a 6 meses en un 32% correspondiente a 16 pacientes. Teniendo en cuenta que el mayor tiempo a presentar en el grupo de estudio fue a 10 años luego del trasplante renal, mientras que el menor tiempo fue 10 días luego del trasplante renal. Cabe destacar que en la población estudiada se identificaron 4 trasplantes con rechazo hiperagudo pero que no se le

realizaron biopsia, por lo que no fueron incluidos en la muestra. La frecuencia de retraso en la función del injerto varía del 4 al 10% en trasplantes de donante vivo y del 5 al 50% en trasplantes renales de donante fallecido. Aunque los estudios, como el anteriormente mencionado "*Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients*", aún no han descrito claramente la asociación entre la "función retrasada del injerto" y las tasas de "disfunción por rechazo", se ha sugerido que la detección temprana de pacientes con riesgo de función retrasada del injerto permitirá un tratamiento hemodinámico e inmunosupresor postoperatorio temprano para promover la función del injerto. ()

Se estableció en el estudio que la característica clínica más comúnmente presentada en los pacientes con disfunción renal fue la presencia de edema el cual estuvo presente en el 40% del total de pacientes, seguido de proteinuria en un 26%, luego la oliguria/anuria en un 20% de los pacientes. En menor proporción están los síntomas clásicos que se asocia a rechazo del injerto como fueron un 8% con dolor en el sitio del injerto renal, 4% con fiebre y 2% con disnea asociada a complicación del rechazo.

Determinamos que la característica patológica de las biopsias estudiadas de los paciente con disfunción del injerto fue la presencia en el 31% de datos correspondientes a Rechazo Celular Agudo, 30% presentaba una Necrosis Tubular Aguda (NTA), 22% presentaba glomerulopatía secundaria tipo Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria, 10% presentaba Rechazo Humoral Agudo, 10% con Rechazo Vascular Agudo y 10% con datos sugestivo de Toxicidad por Anticalcineurínicos; en menor proporción quedan 6% con presencia de Rechazo Humoral Crónico, 4% con Recidiva de la glomerulopatía primaria por la cual ameritaron el trasplante renal y 4% la presencia de Poliomavirus como causa de la disfunción del injerto renal.

En cuanto a la terapia farmacología de la inducción para el trasplante renal utilizada en los pacientes estudiados, se determinó que la mayor cantidad de los pacientes con un 80% recibieron basiliximab como terapia inductora, seguidos de un 16% con Timoglobulina y el restante 4% recibió Rituximab. Esto concordando con el tratamiento de inducción con múltiples agentes, como la timoglobulina, el anticuerpo del receptor de IL-2 y otros anticuerpos, puede disminuir el riesgo de rechazo celular en los receptores de un trasplante renal.

Seguidos luego de realizar la inducción, se concluyó que los pacientes del programa de trasplante renal recibieron la triple terapia usual combinadas para evitar el rechazo a largo plazo donde todos los pacientes utilizaron un Inhibidor de la calcineurínicos: 96% recibieron Tacrolimus o 4% recibieron Ciclosporina; todos acompañados de la misma manera en combinación con un corticosteroide de manera oral en dosis variables. Por último, el 3er fármaco se presentó en combinación de un 70% con un inhibidor de los nucleósidos, en este caso de Micofenolato en un 70% de los pacientes, mientras que el restante recibió una combinación con un inhibidor M-TOR, en este caso Everolimus en un 22%. Se ha demostrado que Tacrolimus tiene un menor riesgo de rechazo en múltiples ensayos clínicos aleatorizados en comparación con la ciclosporina o los inhibidores de mTOR, ya que el tratamiento con Tacrolimus se asocia con un perfil de riesgo cardiovascular significativamente mejor y una función renal superior en comparación con la microemulsión de ciclosporina que se traduce en una mejoría a largo plazo la supervivencia del injerto renal. [26]

Luego de presentarse la disfunción renal confirmada por biopsia del injerto, el fármaco de rescate más utilizado para mejorar la sobrevida del injerto fue el corticosteroide en un 88% de los pacientes, seguido en menor proporción del Rituximab en 8% de los pacientes y por último la Timoglobulina en 4% de los pacientes.

Por último, el desenlace al final de la disfunción renal estudiada fue la funcionalidad del injerto luego del cambio de terapia y la identificación de la histopatología, determinando que un 78% de los pacientes correspondiente a 39 pacientes permanecieron con función del riñón trasplantado hasta la fecha de término de este estudio, mientras un 22% de los pacientes correspondiente a 11 pacientes tuvieron una pérdida total de la función del injerto renal trasplantados.

5.2 Conclusiones

El rechazo del injerto y la pérdida del injerto tras la cirugía del trasplante renal dependen de múltiples factores. Estos factores de riesgo se pueden categorizar en relacionados con el donante, relacionados con el receptor, compatibilidad donante-receptor y factores peri y postoperatorios.

La incidencia de disfunción del injerto renal fue de 28% del total de trasplantes renales. Lo cual en comparación a la incidencia global en pacientes de alto riesgo puede llegar hasta un 35%,

A pesar de que se asocia más al sexo femenino, la edad temprana y avanzada, se demostró que los hombres fueron lo que en mayor proporción presentaron la disfunción, sobre todo en edades promedio entre los 30 a 50 años de edad.

Los donantes fallecidos y las enfermedades concomitantes como la hipertensión arterial y las glomerulopatías fueron los principales factores de riesgo relacionados con el donante para el rechazo y la pérdida del injerto.

El tiempo promedio de presentar la disfunción del injerto renal fue mayor en el grupo de pacientes luego de los 6 meses del trasplante, y en la casi su totalidad no se identificó un factor de sensibilización de recibir el mismo.

La característica clínica más comúnmente experimentada en el paciente fue edema y la característica patológica más común fue el Rechazo Celular Agudo en la biopsia realizada a los pacientes.

Capítulo VI: Recomendaciones

6.1 Recomendaciones

- Estandarizar los protocolos para el seguimiento y tratamiento de pacientes que fueron trasplantados en el centro, así como identificar aquellos que cursaron en algún momento con disfunción del injerto renal.
- Promover y aprovechar el recurso de realizar biopsias renales a aquellos pacientes en los que se sospeche la disfunción del injerto renal.
- Asegurar la realización del seguimiento y analíticas correspondientes de pacientes que se encuentren dentro del programa de trasplante renal.
- Seguimiento estadístico que permitan identificar patrones por lo cual el paciente pueda estar cursando con la disfunción del injerto renal.
- Realizar una mejor organización y almacenamiento de los expedientes clínicos de los pacientes de manera que se puedan encontrar y recolectar información en un momento determinado.
- Aplicar el programa para capacitar a los médicos de familia que puedan identificar a pacientes en consulta ambulatoria o en el hogar para que puedan identificar pacientes que no estén apegados al manejo de medicación antirechazo renal.
- Capacitación del área de patología del hospital plaza de la salud, para entrenarse en nefropatología y que puedan participar de la toma de decisiones de los pacientes que disfunción comprobada por biopsia renal.

Bibliografía

- 1- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S119.
- 2- Seibert E, Kuhlmann MK, Levin NW: Modifiable Risk Factors for Cardiovascular Disease in CKD Patients. *Contrib Nephrol* 2005;149:219-229.
- 3- Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, Malecka-Masalska T, Marcelli D: The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1574-1579
- 4- Hernandez D, Moreso F: Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrologia* 2013, 33(2):171-180.
- 5- Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 851-857.
- 6- Bell R. The evolution of donation after circulatory death renal transplantation: a decade of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Oct 1;34(10):1788-1798
- 7- Hart A. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2019 Feb;19 Suppl 2:19-123
- 8- Pourmand, G., Salem, S., Mehra, A., Taherimahmoudi, M., Ebrahimi, R., & Pourmand, M. R. (2007). *Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. Transplant Infectious Disease, 9(4), 302–309.* doi:10.1111/j.1399-3062.2007.00229.
- 9- Cornell, L. D., Smith, R. N., & Colvin, R. B. (2008). *Kidney Transplantation: Mechanisms of Rejection and Acceptance. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 3(1), 189–220.*
- 10- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1789–1858.
- 11- Registro Nacional de Programa de Hemodialisis, directiva de la Sociedad Dominicana de nefrologia, 2020-2022.

- 12- [Informe de Gestión del INCORT 2021, disponible en: <https://incortrd.com/wp-content/uploads/2022/04/INFORME-GESTION-2021-PRELIMINAR-V1.pdf>]
- 13- Martín, P., & Errasti, P.. (2006). Trasplante renal. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 29(Supl. 2), 79-91. Recuperado en 25 de abril de 2023, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400008&lng=es&tlng=es
- 14- E. Morales Ruíz. Trasplante Renal Anticipado. *Nefrología*, vol. 28, N°S3; pag. 1-139. Junio 2018.
- 15- P. Martín, P. Errasti, Trasplante Renal. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2006 Vol. 29, Suplemento 2.
- 16- Oppenheimer Salinas F, Pascual Santos J, Pallardó Mateu L. Inmunosupresión en el trasplante renal. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: [https://www.nefrologiaaldia.org/241Moreso F and Hernandez D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression?. Nefrología 2013; 33: 14-26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%C3%ADa+2013%3B+33%3A+14-26> \[Pubmed\]](https://www.nefrologiaaldia.org/241Moreso F and Hernandez D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression?. Nefrología 2013; 33: 14-26 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%C3%ADa+2013%3B+33%3A+14-26)
- 17- Blume OR, Yost SE, Kaplan B. Antibody-Mediated Rejection: Pathogenesis, Prevention, Treatment, and Outcomes. *J Transplant* 2012;2012:201754. [Pubmed]
- 18- Casey MJ, Meier-Kriesche HU. Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe?. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:610-5. [Pubmed]]
- 19- Mazzali M, Ribeiro-Alves M A, Alves Filho G. Percutaneous renal graft biopsy: a clinical laboratory and pathological analysis. *Sao Paulo Med J.* 1999;117:57–62.
- 20- Kiss D, Landmann J, Mihatsch M, Huser B, Brunner F, Thiel G. Risks and benefits of graft biopsy in renal transplantation under cyclosporine-A. *Clin Nephrol.* 1992;38:132–134.
- 21- Schwartz A, Mengel M, Gwinner W, et al. Protocol biopsy program after renal transplantation: structure and first results. *Transplant Proc.* 2002;34:2238–2239.
- 22- [Rush D, Jeffery J, Gough J. Sequential protocol biopsies in renal transplant patients: clinico-pathological correlations using the Banff schema. *Transplantation.* 1995;59:511–514.]

- 23- Torres I, Moreso Mateos F. Disfunción Crónica Tardía del Trasplante Renal .En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/214>
- 24- Mariana Seija , Marcelo Nin, Rossana Astesiano, Rúben Coitiño, José Santiago, Soledad Ferrari, Oscar Noboa,, Francisco González-Martinez; Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéutica; Acute Rejection after Renal Allograft: Diagnosis and Treatment.
- 25- Oweira H, Ramouz A, Ghamarnejad O, Khajeh E, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Nikbakhsh R, Reißfelder C, Rahbari N, Mehrabi A, Sadeghi M. Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review. J Clin Med. 2022 Mar 3;11(5):1392. doi: 10.3390/jcm11051392. PMID: 35268482; PMCID: PMC8911293.
- 26- Hardinger K.L., Brennan D.C. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation. World J. Transplant. 2013;3:68. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.68.

Apendice

Anexo 1. Tablas

Tabla 1.- Prevalencia de pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=341)

Prevalencia de disfunción del injerto renal	Frecuencia	Porcentaje
Disfunción del injerto renal	94	28%
No disfunción del injerto renal	247	72%
Total	341	100%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 2.- Pacientes diagnosticados por biopsia con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=94)

Diagnóstico del injerto renal	Frecuencia	Porcentaje
Confirmación con biopsia	51	54%
No Biopsiados	43	46%
Total	94	100%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 3.- Distribución de pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022 según sexo. (n=50)

Distribución por sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	34	68%
Femenino	16	32%
Total	50	100%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 4.- Distribución por grupo etario de los pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=50)

Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje
18 a 30 años	15	30%
31 a 50 años	27	54%
51 a 70 años	7	14%
>71 años	1	2%
Total	50	100%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 5.- Patología asociada al daño renal de los pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=50)

Patología Primaria del daño renal	Frecuencia	Porcentaje
IRC	39	78%
Nefropatía diabética	1	2%
LES	2	4%
Glomerulopatía	7	14%
Riñón poliquístico	1	2%
Total	50	100%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 6.- Principales comorbidades de los pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=50)

Principales Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
HTA	49	98%
DM	4	8%
Glomerulopatía	10	20%
Reflujo Vesical	2	4%
Otras	6	12%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 7.- Estatus de sensibilización previo al trasplante de los pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=50)

Estatus de sensibilización pre-trasplante renal	Frecuencia	Porcentaje
Por Embarazo	4	8%
Por transfusiones	2	4%
Por trasplante previo	2	4%
No sensibilizados	42	84%
Total	50	100%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 8.- Tipo de donante renal de los pacientes diagnosticados con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=50)

Origen del riñón trasplantado	Frecuencia	Porcentaje
Cadavérico	23	46%
Vivo relacionado	17	34%
Vivo no relacionado	10	20%
Total	50	100%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 9.- Tiempo promedio de presentar disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=50)

Tiempo promedio de la disfunción renal	Frecuencia	Porcentaje
Hiperagudo (<48h)	0	0%
Agudo (<6 Meses)	16	32%
Cronico (> 6 Meses)	34	68%
Total	50	100%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 10.- Valor de Creatinina sérica de los paciente con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022 y su distribución temporal. (n=50)

Paciente	Creatinina sérica	Tiempo de presentar disfunción renal (Meses)
1	2.5	71
2	4.8	1
3	2	23
4	5	36
5	2	36
6	2.6	24
7	1.5	10
8	2	48
9	2.69	20
10	4.13	72
11	2	24

12	4.6	1
13	0.7	12
14	6.4	12
15	3.71	48
16	1.8	7
17	1.71	12
18	2.48	1
19	2.4	24
20	2	12
21	2	12
22	2.6	2
23	1.3	11
24	2	12
25	1.3	12
26	1.7	60
28	2.3	120
29	2	2
30	2.35	5
31	2.36	1
32	2.05	12
33	2.5	12
34	1.52	12
35	2.1	48
36	3.06	7
37	2.6	1
38	3	1
39	4.23	24
40	2.06	24
41	2.8	36
42	2	1

43	3.7	12
44	4	5
45	2.5	24
46	11	6
47	2	1
48	3	1
49	5.6	12
50	2.74	1

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 11.- Característica clínica de los pacientes con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022 y su distribución temporal. (n=50)

Característica clínica de la disfunción del injerto renal	Frecuencia	Porcentaje
Proteinuria	13	26%
Edema	20	40%
Oliguria	10	20%
Disnea	1	2%
Fiebre	2	4%
Dolor del injerto	4	8%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 12.- Característica patológica por biopsia de los pacientes con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022 y su distribución temporal.

Características patológicas de la biopsia	Frecuencia	Porcentaje
Glomeruloesclerosis secundaria (GSFS)	11	22%
Rechazo humoral agudo	5	10%
Rechazo humoral cronico	2	6%
Rechazo vascular agudo	3	10%
Rechazo celular agudo	15	32%
Necrosis tubular aguda (NTA)	16	30%
Recidiva de glomerulopatía	2	4%
Toxicidad por anticalcineurínicos (CNI)	5	10%
Poliomavirus	2	4%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 13.- Farmacoterapia de inducción los pacientes con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=50)

Farmacoterapia de inducción	Frecuencia	Porcentaje
Basiliximab	40	80%
Rituximab	2	4%
Timoglobulina	8	16%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 14.- Farmacoterapia de mantenimiento de los pacientes con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=50)

Farmacoterapia de mantenimiento	Frecuencia	Porcentaje
Corticosteroides	50	100%
CNI	50	100%
Inhibidor de nucleósidos	35	70%
Inhibidor M-TOR	11	22%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 15.- Farmacoterapia de rescate de los pacientes con disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022. (n=50)

Farmacoterapia de rescate	Frecuencia	Porcentaje
Corticosteroides	44	88%
Timoglobulina	2	4%
Rituximab	4	8%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Tabla 16.- Funcionalidad del injerto renal luego de la disfunción en pacientes trasplantados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo Enero 2012-Diciembre 2022 y su distribución temporal. (n=50)

Funcionalidad del injerto post- disfunción	Frecuencia	Porcentaje
Funcional	39	78%
No funcional	11	22%
Total	50	100%

Fuente: expedientes del Hospital General Plaza de la salud, Santo Domingo

Anexo 2. Consentimiento informado



**Hospital General
de la Plaza de la Salud**

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: / /

Yo _____ certifico que el Dr. _____
me ha informado que me encuentro afectado de: _____

Se me ha informado que las alternativas terapéuticas disponibles hasta el momento son: _____

Se me ha informado que el Hospital General de la Plaza de la Salud dispone de las facilidades tanto profesionales como logísticas para realizar: _____

Se me ha informado que me beneficiaría, de acuerdo a mi estado actual, de ser tratado con: _____

Se me ha informado que el tratamiento que voluntariamente he aceptado consiste en: _____

Se me ha informado que los beneficios de someterme a este manejo podrían ser: _____

Se me ha informado que los riesgos de someterme a este manejo podrían ser: _____

Se me ha informado que las complicaciones posibles de este manejo podrían ser: _____

Se me ha informado que de ser necesario, en caso de complicaciones, cuenta con servicios tales como: _____

A fin de preservar mi vida, se me ha informado que durante la realización de exámenes y/o pruebas preparatorias para el/los procedimiento(s), el equipo médico tratante podría tomar imágenes (fotografías, videos y otros recursos de difusión) y mi caso ser presentado en eventos nacionales e internacionales sólo con el interés científico, con lo cual estoy de acuerdo, siempre que se respete mi integridad moral.
En caso de que el actual procedimiento finalizase con mi fallecimiento, autorizo para que sea practicada, a mi cuerpo, una autopsia a los fines de esclarecer las causas reales de mi deceso.

Autorizado NO Autorizado

Declaro que he leído este documento, que he sido informado por el Médico de el/los riesgo (s) del (los) procedimiento (s), que se me ha explicado las posibles alternativas y que he hecho las preguntas aclaratorias, mías y de mis familiares, por lo que sintiéndome satisfecho (DOY MI CONSENTIMIENTO para ser sometido al (los) procedimiento (s) de: _____

Anexo 3. Aprobación del departamento de investigación HGPS



**Hospital General
de la Plaza de la Salud**

**Departamento de Investigación
Hospital General Plaza de la Salud
Carta de aprobación de proyecto de investigación**

11 de mayo 2023

A quién pueda interesar,

Por medio de la presente certifico que **Juan Carlos Martén Mieses**, número de código HGPS 8531, del **Hospital General de la Plaza de la Salud (HGPS)** puede realizar su **tesis de postgrado** titulada: *“Características clínico-patológicas de disfunción del injerto renal: experiencia del programa de trasplante renal del Hospital General de la Plaza de la Salud, periodo 2012-2022”* con el Departamento de Investigación del Hospital General Plaza de la Salud, registrado en la institución con el código **23-TPG552**.

Tras haber evaluado su propuesta de investigación, y confirmar que cumple, en este momento, con los requisitos metodológicos y éticos establecidos por la institución, aprobamos su ejecución en el tiempo establecido.

Apegados a los acuerdos establecidos entre los investigadores y la institución, reiteramos el respeto de la confidencialidad, así como la propiedad intelectual compartida, lo que nos permitirá el uso de los datos generados por esta iniciativa, siempre y cuando sean incluidos los investigadores en futuros análisis.

Los investigadores se comprometen a la entrega oportuna de bases de datos y reporte final. De lo contrario, asume las responsabilidades que acarrea el no cumplimiento de los acuerdos, dando la potestad al HGPS de proceder siguiendo las normativas establecidas por la ley.



Dolores Mejía De La Cruz
Gerente de Investigación
(809) 723-4154



Anexo 4. Certificación del comité de ética UNIBE

Open with Google Docs

CERTIFICACIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN



Nombre Completo JUAN CARLOS MARTEN MIESES

Matrícula o código institucional 201069

Correo Electrónico Institucional carlos.marten26@gmail.com

Carrera/Posición: Postgrado en Medicina

Estado del examen Aprobado

Número de Certificación DIAIRB2023-0073

Fecha Monday, April 10, 2023

Firma CEI



Michael A. Alcántara-Minaya, MD
Coordinador Comité de Ética
Vicerrectoría de Investigación e Innovación
Universidad Iberoamericana (UNIBE)



Anexo 5. Certificación de aprobación de tema UNIBE



Aplicación Completa para Estudiantes

Código de Aplicación	ACECEI2023-78
Nombre del Estudiante #1	Juan Carlos Marten Mieses
Matrícula del Estudiante #1	201069
Nombre del Proyecto de Investigación	Características Clínico-patológicas de disfunción del injerto renal: experiencia del Programa de Trasplante Renal del Hospital General Plaza de la Salud, periodo 2012-2022
CAMBIOS APROBADOS DÍA	Thursday, June 1, 2023
ESTADO DE LA APLICACIÓN	APROBADO