

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
TRASPLANTADOS RENALES EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE
DIOS DEL 1 ENERO DEL 2009 AL 31 DICIEMBRE 2015

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado de Medicina Interna para optar por la Especialidad
en Medicina Interna

NATALIE MAYNARD GAMBOA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

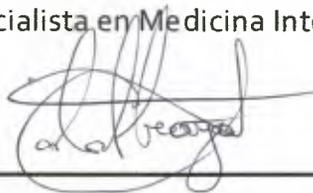
2016



Agradecimiento

A lo largo de los 4 años de residencia he conocido personas maravillosas que me han enseñado a ser no sólo una mejor profesional sino también una mejor persona. Les agradezco de corazón a todos aquellos que me ayudaron a ser la profesional que soy hoy en día y por inculcar en mí el deseo de ser mejor.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión de Estudio de Posgrado de Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna”



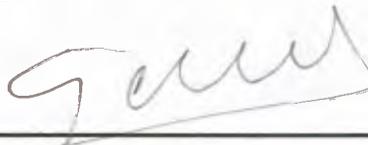
Dr. Carlos Araya Fonseca

Director del Programa de Posgrado en Medicina Interna



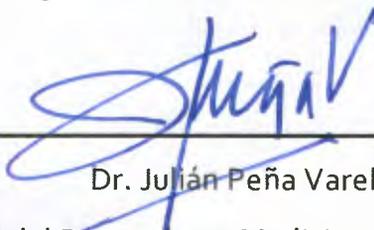
Dr. Daniel Murillo Castro

Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna – Hospital San Juan de Dios



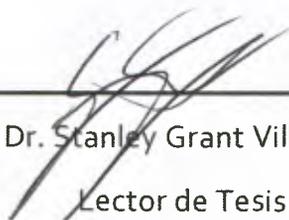
Dr. Eduardo Fiedler Velásquez

Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna – Hospital Calderón Guardia



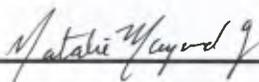
Dr. Julián Peña Varela

Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna – Hospital México



Dr. Stanley Grant Villegas

Lector de Tesis



Dra. Natalie Marie Maynard Gamboa

Candidata

Tabla de Contenidos

Agradecimiento	i
Resumen en español.....	v
Abstract	vi
Lista de Cuadros y Figuras.....	vii
Lista de Abreviaturas.....	viii
Marco Teórico.....	1
Prólogo.....	1
Enfermedad Renal Crónica.....	1
Antecedentes.....	9
Objetivo	9
Justificación.....	9
Metodología	10
Resultados	11
Discusión.....	28
Conclusiones.....	32
Bibliografía.....	33

Resumen en español

ANTECEDENTES: La enfermedad renal crónica es una patología muy prevalente en la población actual, en especial debido al aumento de enfermedades que predisponen su aparición, como la Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus. La mejor terapia es el trasplante renal, el cual se realiza en Costa Rica en la Seguridad Social desde 1971. En adultos se realiza en los 3 hospitales clase A. No se cuenta con una base de datos ni un análisis estadístico de los trasplantes renales realizados en el Hospital San Juan de Dios, cuya importancia radica en conocer las características propias de nuestra población y su comportamiento.

METODOLOGÍA: Estudio observacional descriptivo de 201 pacientes trasplantados renales entre el 2009 y 2015 en el Hospital San Juan de Dios. Se recabaron los datos de los expedientes clínicos del sistema de Registro y Archivo del Hospital San Juan de Dios y la Base de Datos del Servicio de Nefrología del mismo hospital.

RESULTADOS: Hubo en promedio 28 trasplantes renales por año. Se encuentra una edad promedio de 44 años, sin diferencia en cuanto a sexo. La mayor parte de los trasplantes renales son de donante cadavérico. El porcentaje de rechazo agudo es de 28%; la mayor parte son de tipo agudo humoral, a diferencia de lo que se presenta en la literatura. El tipo de complicación más frecuente es la quirúrgica, seguida de cerca por las infecciones. Un 56% de los trasplantados renales tienen una adecuada función del injerto tras al menos 8 meses del procedimiento. Hubo un total de 22 fallecidos en estos 7 años; sin embargo, sólo 8 se relacionan directamente al trasplante y de ellos sólo 2 ocurren en la primera semana postrasplante.

Abstract

BACKGROUND: Chronic kidney disease is very frequent in the current population because of the increase of the ailments the predispose its appearance such as: Hypertension and Diabetes Mellitus. The best therapy for this disease is renal transplant. In the Caja Costarricense de Seguro Social in Costa Rica, there have been renal transplants ever since 1971, carried out in the three man class A hospitals. An analysis of the epidemiologic aspects of the transplant program of the San Juan de Dios Hospital has never been done and its importance lies in knowing our characteristics and behavior.

METHODOLOGY: This is a descriptive observational study of 201 renal transplant patients between 2009-2015 in the San Juan de Dios Hospital. Data from the Archivo Clínico del San Juan de Dios and the Nephrology Department was collected and analyzed.

RESULTS: There was an average of 28 kidney transplants done per year. The mean age was 44 years and there were not differences between sexes. Most kidney transplants are obtained from cadaveric kidney donors. The percentage of acute rejection is 28% and most are of the acute humoral type, unlike what is presented in the literature. The most frequent complication is surgical, closely followed by infections. Adequate graft function at least 8 months after the procedure was documented in 56% patients. There was a total of 22 deaths in these 7 years, however, only 8 are directed related to the transplant and just 32 of them occur in the first week after the transplant.

Lista de Cuadros y Figuras

Figura 1. Hoja de Recolección de Datos	10
Gráfico 1. Distribución de los pacientes trasplantados renales entre 2009-2015 según sexo	11
Gráfico 2. Porcentaje de pacientes costarricenses versus extranjeros	12
Gráfico 3. Distribución de pacientes trasplantados entre 2009-2015 según nacionalidad	12
Gráfico 4. Distribución de pacientes trasplantados renales según grupo sanguíneo ABO	13
Gráfico 5. Relación del grupo sanguíneo ABO de los pacientes con el tipo de trasplante renal realizado.....	13
Gráfico 6. Distribución de pacientes según programa dialítico previo	14
Gráfico 7. Comorbilidades de los pacientes trasplantados renales entre 2009 y 2015.....	15
Gráfico 8. Cantidad de trasplantes renales realizados anualmente en el Hospital San Juan de Dios entre el 2009 y 2010	16
Gráfico 9. Distribución porcentual de trasplantes renales en el HSJD entre el 2009 y 2015 según tipo de trasplante renal.....	16
Gráfico 10. Tipos de trasplante renal según año	17
Gráfico 11. Comparación entre la función retardada del injerto y la presencia de rechazo agudo del injerto	18
Gráfico 12. Porcentaje de complicaciones en los pacientes trasplantados renales entre 2009-2015	19
Gráfico 13. Distribución de las complicaciones de los pacientes trasplantados renales según tipo	19
Gráfico 14. Relación entre el tipo de trasplante renal realizado y la presencia de complicaciones	20
Gráfico 15. Distribución según existencia de rechazo en los pacientes trasplantados renales entre 2009-2015	21
Gráfico 16. Distribución de pacientes trasplantados renales según tipo de rechazo	21
Gráfico 17. Tratamiento dado según tipo de rechazo	22
Gráfico 18. Presencia de rechazo según rango de edad	22
Gráfico 19. Distribución según muerte intra o extrahospitalaria.	23
Gráfico 20. Mortalidad precoz total y su diferenciación en inmediata y tardía	24
Gráfico 21. Distribución de fallecidos según año.....	25
Gráfico 22. Relación de pacientes fallecidos por año con mortalidad a 1-3-5 años.....	25
Gráfico 23. Distribución según la condición actual del injerto renal	26
Gráfico 24. Condición del injerto distribuida según año.....	27
Gráfico 25. Distribución de la condición del injerto relacionada con año.....	27

Lista de Abreviaturas

AINES	-----	Antiinflamatorios no esteroideos
CCSS	-----	Caja Costarricense de Seguro Social
CMV	-----	Citomegalovirus
EAC	-----	Enfermedad arterial coronaria
EAP	-----	Enfermedad arterial periférica
ECD	-----	Expanded criteria donors
ECV	-----	Enfermedad cardiovascular
ERC	-----	Enfermedad renal crónica
ERPO	-----	Enfermedad renal poliquística
DGF	-----	Delayed graft function
D.M	-----	Diabetes Mellitus
HPB	-----	Hipertrofia prostática benigna
H.S.J.D	-----	Hospital San Juan de Dios
HTA	-----	Hipertensión arterial
LES	-----	Lupus eritematoso sistémico
MCP dilat	-----	Miocardiopatía dilatada
NODAT	-----	New onset diabetes after transplant
OH	-----	Etilismo
PCOS	-----	Síndrome de ovario poliquístico
RAI	-----	Rechazo agudo intersticial
RAC	-----	Rechazo agudo celular
RAH	-----	Rechazo agudo humoral
RA Vasc	-----	Rechazo agudo vascular
RCC	-----	Rechazo crónico celular
RCH	-----	Rechazo crónico humoral
SAF	-----	Síndrome antifosfolípido
TFG	-----	Tasa de filtración glomerular
TRDC	-----	Trasplante renal donante cadavérico
TRDC-CA	-----	Trasplante renal donante cadavérico con criterio ampliado
TRDVR	-----	Trasplante renal donante vivo relacionado
TRDVNR	-----	Trasplante renal donante vivo no relacionado
Tx	-----	Tratamiento

Marco Teórico

Prólogo

Enfermedad Renal Crónica

Definición y clasificación

La enfermedad renal crónica se define como: las anormalidades del riñón, ya sea en su estructura o función, presentes por más de 3 meses y que tengan implicaciones para la salud (1). Se considera que la tasa de filtración glomerular (T.F.G.) es un índice aceptable para conocer la función renal de un paciente, por lo que la clasificación se basa en ella. Se define una T.F.G. de menos de 60 ml/min como un aclaramiento disminuido y una de <15 ml/min como falla renal.

Existen múltiples marcadores de daño renal que, si se encuentran alterados por más de 3 meses, pueden constituir criterios para establecer dicho diagnóstico como, por ejemplo: albuminuria de más de 30 mg/d, anormalidades en el sedimento urinario, electrolitos séricos, anormalidades por imágenes o histología.

(1)

Al definir la enfermedad renal crónica, se ha establecido la duración de más de 3 meses para poder diferenciarla de la enfermedad renal aguda, puesto que en esta última por lo general se revierte el trastorno renal tras el tratamiento; sin embargo, si el trastorno persiste por más de 3 meses es más probable que la lesión ya no sea reversible y conlleve al deterioro progresivo de la función renal y, por ende, a una enfermedad renal crónica. (1)

Se han creado varias clasificaciones para la ERC, la principal con base en la tasa de filtración glomerular (TFG); sin embargo, también se puede clasificar de acuerdo a la albuminuria para realizar un estadiaje más completo. (1) Se debe realizar esta evaluación para conocer el grado de alteración de su función renal y, de esta manera, optimizar el tratamiento. Según TFG, se puede clasificar en cinco categorías, pudiéndose hablar de enfermedad renal crónica a partir del tercer estadio y de falla renal en el estadio 5 (con TFG <15 ml/min/1.73m²). En cuanto a la albuminuria, se puede clasificar en tres categorías, dependiendo de la albuminuria en la orina de 24 horas con valores entre <30 a >300 mg/d (1)

Una razón de importancia para realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad renal crónica e iniciar un tratamiento oportuno, para detener o enlentecer su progresión, es debido a su relación con y mortalidad general y más detalladamente con la mortalidad cardiovascular (1)

El daño que se presenta en el riñón puede surgir en diferentes áreas anatómicas: parénquima, vasos sanguíneos grandes y pequeños y sistemas colectores, entre otros. Los diversos marcadores disponibles ayudan al clínico a inferir el área afectada. (1,11) A continuación se describirán los de mayor importancia:

- a) **Proteinuria:** se define como la presencia de una cantidad aumentada de proteínas en la orina. Refleja pérdidas anormales debido a: una permeabilidad glomerular aumentada a proteínas de alto peso molecular, reabsorción incompleta de la reabsorción tubular normal y aumento de la concentración plasmática de las proteínas de bajo peso molecular.
- b) **Albuminuria:** la albúmina es el componente principal de la proteína urinaria en las enfermedades renales y se ha notado un riesgo cardiovascular y renal aumentado en pacientes con esta alteración. Las últimas guías recomiendan clasificar la enfermedad con base en la albuminuria. De igual manera, es el marcador inicial de enfermedad en una mayoría de las glomerulopatías, entre ellas la gloméruloesclerosis diabética.
- c) **Anormalidades del sedimento:** la aparición de cilindros hemáticos, leucocitarios, glóbulos rojos dismórficos y cilindros anchos y granulares sugieren ERC.
- d) **Anormalidades por imágenes:** los pacientes con anomalías estructurales que persisten por más de 3 meses se consideran portadores de enfermedad renal crónica.

Historia Natural

Una vez que se presenta la lesión al riñón, esta puede causar múltiples manifestaciones desde hematuria asintomática hasta falla renal que requiere terapia sustitutiva, dependiendo de la reacción del riñón a dicha lesión. Inicialmente, el riñón tiene la capacidad de adaptación al daño por varios mecanismos, ya sea aumentando la TFG (hiperfiltración), modificando el contenido de electrolitos de los túbulos y siendo ayudado por otros mecanismos compensadores en los que interviene el sistema renina angiotensina aldosterona. Sin embargo, a la larga, estos mecanismos compensadores conllevan a un daño renal acelerado y van en detrimento de la función renal. (11)

De esta forma, la función renal continuará en declive y con su descenso se verán las diferentes manifestaciones hasta llegar a lo que se conoce como Síndrome Urémico, el cual, sin corrección, llevará al paciente a la muerte de distintas maneras.

La velocidad con que disminuye la función renal varía de paciente en paciente; algunos pacientes manteniéndose relativamente estables, mientras que otros pierden su reserva renal de forma acelerada. (3,4) Existen varios factores que contribuyen a esta variabilidad, entre ellos, la presencia de factores de riesgo y comorbilidades, por ejemplo: hipertensión arterial no controlada, diabetes mellitus, etnia, estado socioeconómico, tratamientos, sexo, entre otros (4).

De igual manera, la aparición de variables de enfermedad renal crónica nos puede ayudar a prever la progresión de la enfermedad renal. Entre las variables tenemos: proteinuria en tira reactiva mayor a 1+, proteinuria de 2+, TFG <60 ml/min/1.73m². Sin embargo, la combinación de TFG disminuida más proteinuria de 2+ aumenta significativamente el riesgo más que cualquiera de los parámetros por si solos (5).

Importancia

Puesto que la enfermedad renal crónica es una enfermedad que es prevalente en nuestro medio y afecta de manera deletérea a nuestra población, aunado al hecho de que existen terapias que se pueden instaurar para retrasar las complicaciones y disminuir la carga de la enfermedad sobre el paciente, se debe velar por un diagnóstico y tamizaje temprano para poder tener impacto en la historia de la enfermedad.

Según las Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica, se debe evaluar en cualquier visita médica la presencia de factores de riesgo para enfermedad renal crónica, de forma que, de hallarlos, se pueda corregir en la medida de lo posible o de otra forma controlarlo. (6)

Los factores de riesgo que se deben tamizar son: presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, historia familiar de enfermedad renal crónica, obesidad e infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Otros factores de riesgo por considerar son: uso de drogas nefrotóxicas, tabaquismo, presencia de infecciones crónicas, por ejemplo: hepatitis B crónica, enfermedades autoinmunes, particularmente lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica, litiasis recurrente, pielonefritis crónica, anomalías anatómicas del sistema genitourinario y trasplante renal previo. (6)

Causas

Las causas de enfermedad renal crónica son múltiples y variadas. Se pueden clasificar desde el punto de vista anatómico en: prerrenales, renales y postrenales. En cuanto a las alteraciones prerrenales, estas se deben a una lesión o alteración que produzca un compromiso de la tasa de filtración glomerular la cual produce una acumulación de productos nitrogenados en el riñón, por ejemplo la que ocurre en pacientes cirróticos o con insuficiencia cardíaca crónica. (11)

Las alteraciones renales intrínsecas pueden ocurrir por daño en los vasos sanguíneos, tanto grandes como pequeños, enfermedad glomerular y enfermedad intersticial. El más frecuente de los daños vasculares es la nefrosclerosis que termina dañando el glomérulo e intersticio. Además, el daño aterosclerótico a la arteria renal que ocasiona estenosis puede causar gloméruloesclerosis y fibrosis túbulointersticial debido a una nefropatía isquémica. (8)

Las patologías glomerulares, que pueden ser primarias o secundarias, pueden cursar con un patrón agudo o evolucionar a nefropatía crónica. Existen dos patrones: nefrítico y nefrótico, los cuales pueden llevar a enfermedad renal crónica y aparecer de forma secuencial o simultánea.

La enfermedad túbulointersticial más frecuente es la enfermedad poliquística, pero se pueden nombrar también la nefrocalcinosis, sarcoidosis y la secundaria a Síndrome de Sjögren.

Finalmente, la enfermedad puede deberse a un proceso postrenal u obstructivo, el cual puede ser desde la pelvis renal hasta la uretra. De estas, las más frecuentes son la enfermedad prostática y el cáncer metastásico, ambas llevan a una fibrosis túbulointersticial irreversible, que evoluciona a una enfermedad crónica terminal.

Clínica y Complicaciones

El declive de la función renal, inicialmente es asintomático; sin embargo, conforme avanza la enfermedad se van sumando síntomas y signos que confluyen finalmente en lo que se conoce como el Síndrome Urémico.

En el Síndrome Urémico se ven afectados casi todos los órganos y sistemas del cuerpo. Las alteraciones son muy variables y, entre ellas, se incluyen: trastornos hidroelectrolíticos como la hiponatremia, la hipercalemia y la hiperfosfatemia, alteraciones del metabolismo del calcio desde la calcifilaxia y la osteoitis fibrosa hasta la osteomalacia y el hueso adinámico. De igual manera, se puede documentar anemia normocítica normocrómica de causa multifactorial, aunque la principal es la producción insuficiente de eritropoyetina debido al daño renal. Además, presentan alteraciones de la hemostasia con tendencia no sólo al sangrado sino incluso al tromboembolismo. (11)

El sistema gastrointestinal también se ve afectado, iniciando con el fetor urémico, un aliento semejante a orina, muy característico de los pacientes con nefropatía crónica. Se asocia también la disgeusia, la enfermedad ácido péptica y la constipación. Existen manifestaciones neuromusculares como las alteraciones de la memoria y el patrón de sueño, las alteraciones motoras que pueden evolucionar incluso a convulsiones y al coma, y la neuropatía periférica, la cual aparece por lo general después del estadio IV. Clásicamente, el paciente presenta anomalías dermatológicas, siendo el prurito una de las más frecuentes y de las que más molestia le produce este. Aun así, se pueden citar otras manifestaciones dermatológicas como la dermatopatía fibrosante nefrogénica. (8)

Vale la pena rescatar que no existe una correlación directa entre el nivel absoluto de nitrógeno ureico o creatinina y el desarrollo de estos síntomas. Cada paciente se comporta de manera distinta, algunos toleran asintomáticos cantidades elevadas de dichos compuestos, mientras que otros se encuentran muy sintomáticos tras cambios leves.

Manejo

Dentro del manejo de la enfermedad renal crónica, primero se debe establecer si existe una causa aguda sobre agregada a la injuria crónica que se pueda revertir y, de esta forma, lograr que el avance de la enfermedad se enlentezca y que se recobre alguna parte de la función renal.

Parte importante del manejo es lograr el control de la presión arterial y de la proteinuria, puesto que ambas patologías de no ser controladas, contribuyen al avance rápido y deterioro de la función renal. Los

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de receptores de angiotensinógeno son los utilizados para el control de la proteinuria, con la ventaja de que también mejoran la presión arterial. Sin embargo, para el control de la presión es frecuente la utilización de varios fármacos, cuya escogencia depende del paciente y se debe individualizar. Otros tratamientos importantes son el cese del tabaquismo y el uso de estatinas (9-10).

Una vez que la función renal se deteriore y el paciente presente el síndrome urémico, se le pueden ofrecer otras terapias como la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y el trasplante renal. El paciente, desde el diagnóstico de su enfermedad, debe estar al tanto de la historia natural de su padecimiento y la existencia de terapias de reemplazo renal. De igual manera, previo a caer en fases finales de la enfermedad renal crónica, se debe tomar la decisión junto al paciente de la mejor terapia para él. (1,11)

A continuación, se discutirá el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica: el trasplante renal.

Trasplante Renal

El trasplante renal ofrece la mejor supervivencia para los pacientes con enfermedad renal crónica y más si se practica antes del inicio de la terapia renal sustitutiva (11). En estudios previos cuando se compara la supervivencia del paciente en diálisis versus la del paciente trasplantado, se ha notado la superioridad de este último. Recientemente se ha notado que, a pesar de la menor cantidad de rechazo agudo del injerto, la supervivencia a largo plazo del injerto no ha sido modificada mayormente y se nota que hay factores no inmunológicos importantes para dicha sobrevida. (17)

Usualmente, esta terapia implica un periodo de espera, tanto para el donador vivo relacionado como el cadavérico, debido al tiempo que se necesita para realizar pruebas de compatibilidad y por la disponibilidad del donante. En los Estados Unidos de América, el periodo de espera por un donante cadavérico es de aproximadamente 4 años; por lo tanto, se debe incluir al paciente en la lista de espera desde que tiene una tasa de filtración en $<20 \text{ ml/min/1.73m}^2$. (11).

Ante la escasez de órganos y el aumento de su demanda, desde el 2003 se incluyen los donadores de criterio ampliado (ECD, por sus siglas en inglés: Expanded Criteria Donors). Los donantes de criterio ampliado presentan un mayor riesgo de fracaso del injerto de 1.7 veces mayor a los donadores estándar. Entre las diferencias que los clasifican como criterio ampliado tenemos: edad mayor a 60 años o el tener entre 50 y 59 años, y dos factores de riesgo entre los que se encuentran: padecer de hipertensión arterial, creatinina $> 1.5 \text{ mg/dl}$ o causa de muerte por un ictus isquémico (22). Al ampliar los criterios, se logra un aumento de donadores puesto que, aunque no son los injertos ideales para el paciente receptor, le aumenta la sobrevida considerablemente y tiene muchos más beneficios que permanecer en una terapia dialítica.

De igual manera, al paciente a quien se desea ingresar en un programa de trasplante renal, se le debe incluir en un proceso de evaluación para determinar si es un candidato adecuado para esa terapia debido a que acarrea riesgos para el paciente, no sólo por el procedimiento en sí, sino también por la inmunosupresión asociada. (11)

Contraindicaciones

Existen contraindicaciones absolutas para la realización del trasplante, las cuales se deben tomar en cuenta a la hora de sugerirle la terapia a un paciente. Entre las contraindicaciones, se tienen: una infección activa, esperanza de vida <2 años, enfermedad sistémica severa irreversible, un potencial de rehabilitación irremediable o enfermedades psiquiátricas pobremente controladas, enfermedad maligna intratable o cirrosis hepática.

Estudios previos al trasplante

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte posterior a un trasplante renal (siendo 30% de las muertes) y la mayoría son en el postoperatorio temprano (12,17). Por lo tanto, se les debe evaluar el riesgo cardiovascular, optimizar su tratamiento y ofrecer tratamiento intervencionista de ser necesario previo al trasplante. Los estudios recomendados incluyen: electrocardiograma, historia clínica, ecocardiograma en reposo y con peso seco, y en caso de ser pacientes de alto riesgo, se recomienda un ecocardiograma estrés o un MIBI con dobutamina. (13). En caso de encontrar enfermedad coronaria, las recomendaciones para el tratamiento intervencionista son las mismas que para la población general.

La enfermedad cerebrovascular también es más prevalente en los pacientes con enfermedad renal crónica, los cuales tienen un riesgo 5 veces mayor a la población general de tener un ictus. Se sugiere que a los pacientes se les debe examinar por síntomas relacionados a isquemias cerebrales transitorias y deben de estar libres de estos al menos 6 meses previos a la cirugía, aunando a un manejo óptimo de las comorbilidades que se consideren factores de riesgo (14, 15,18)

El paciente debe ser estudiado, además, desde el punto de vista inmunológico, en especial valorar la compatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) y la presencia de anticuerpos anti-HLA que puedan llevar al rechazo. Estudios de multivariantes indican que los pacientes con menos incompatibilidad de HLA tienden a tener una mejor supervivencia con una diferencia de hasta 5 años (17). La barrera inmunológica más importante es el grupo antigénico sanguíneo ABO, ya que el injerto puede ser rechazado de inmediato si hay incompatibilidad de anticuerpos A o B. La segunda barrera inmunológica es la presencia de anticuerpos anti-HLA del donador en el cuerpo del receptor. Este tipo de anticuerpos se forman tras exposición a antígenos HLA por medio de transfusiones sanguíneas, embarazo y trasplantes de tejido. En caso de que se encuentren en alto número a la hora del trasplante, pueden causar un rechazo agudo.

El riñón donado puede venir de un donador vivo o cadavérico. Hay 2 tipos de donantes cadavéricos, el donante sin latido y el donante por muerte cerebral. El donador sin latido es aquel que ha experimentado un cese de la función respiratoria y circulatoria. Los riñones obtenidos de estos donadores presentan una fase más prolongada de hipoperfusión o isquemia caliente, la cual causa daño irreversible a los órganos y se asocia a una supervivencia disminuida del injerto (17,20) Se han usado este tipo de donadores para aumentar la oferta de riñones ante una demanda creciente y no suplida por otro tipo de donadores. Tiene la desventaja que presenta un retardo de la función del injerto y es probable que el receptor requiera diálisis durante el periodo postoperatorio; sin embargo, se han realizado múltiples estudios en los cuales no se demuestra una disminución del funcionamiento o supervivencia a largo plazo. (20)

Existen además los donantes marginales o de criterio ampliado. Estos son donantes que presentan ciertas características que demostraron que aumentan el riesgo de pérdida del injerto a 10 años, como, por ejemplo: la edad mayor a 50 años, presentar hipertensión de larga data, un evento cerebrovascular como causa de muerte, la creatinina terminal de >1.5 mg/dl, diabetes o el tiempo de isquemia fría mayor a 36 horas. Se utilizan este tipo de donadores en aproximadamente 20% de los trasplantes renales. Se ha notado que con los donadores de criterio ampliado se reduce el tiempo en lista de espera y, por ende, la mortalidad asociada a la diálisis prolongada. (17)

Causas de Rechazo/pérdida del injerto

Las causas más comunes de pérdida de un injerto renal son: la disfunción primaria del injerto, la muerte con injerto funcionando (9-38%), el rechazo mediado por anticuerpos (fibrosis intersticial y atrofia tubular) y la enfermedad glomerular recurrente. (17)

La muerte con el injerto funcionando es la segunda causa de pérdida de injerto, con la enfermedad cardiovascular, las infecciones y el cáncer contribuyendo enormemente a esa muerte.

La atrofia tubular y fibrosis intersticial se conocían previamente como nefropatía crónica del injerto, la cual se manifiesta como un descenso gradual de la función renal en los meses o años posteriores al trasplante (17,19). Existen factores inmunológicos y no inmunológicos que producen este tipo de daño, ambos mutuamente excluyentes. Los factores no inmunológicos que se han estudiado son: la lesión por isquemia-reperfusión, la masa renal inadecuada del donante, la toxicidad por inhibidores de calcineurina, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la infección por citomegalovirus, la nefropatía por virus polio. (17)

La fuente del riñón donado es uno de los mayores factores relacionados a la supervivencia del injerto. Este factor no se ve afectado por la raza, la edad, el tiempo de isquemia fría o la utilización de transfusiones sanguíneas en el donante. Otro factor de importancia es la edad del donador ya que los riñones de paciente más añosos presentan más efectos adversos posteriores al trasplante como: retardo

de la función del injerto y una creatinina basal elevada. Se cree que la razón es debido a la reserva renal disminuida por la edad y enfermedades como hipertensión y vasculopatía. (7)

Fármacos inmunosupresores en Trasplante Renal

Debido a la posibilidad de rechazo del injerto, se utilizan ciertos fármacos con actividad inmunosupresora para mejorar la supervivencia del trasplante. Entre lo utilizados más frecuentemente se encuentran: los glucocorticoides, los antimetabolitos, los inhibidores de calcineurina, la ciclosporina, los inhibidores mTOR, los anticuerpos depletos, y no depletos, y los inhibidores de proteasoma (17). A continuación, se expondrán los más utilizados en Costa Rica.

Los glucocorticoides son unos de los primeros fármacos inmunosupresores utilizados en el mundo. Esta clase de medicamentos tienen efectos tanto inmunosupresores como antiinflamatorios. Sin embargo, poseen a su vez efectos adversos importantes como: enfermedad cardiovascular, interferencia en el metabolismo óseo y aumentan el riesgo de infección (por ejemplo, hepatitis C y citomegalovirus). Ante estos efectos, se ha ido disminuyendo la dosis utilizada e incluso, en la medida de lo posible, se han sustituido por otros fármacos. Su mecanismo inmunosupresor radica en prevenir de forma intranuclear, la activación de factores de transcripción proinflamatorios como citoquinas, quimioquinas, factores de complemento y moléculas de adhesión; entre otros. (17, 21) El esteroide más utilizado es la prednisona en las siguientes dosis: 5-10 mg/kg metilprednisolona en el perioperatorio y postoperatorio inmediato luego cambiando a 1 mg/kg de prednisona y en aproximadamente un año a 5mg/d. También se pueden utilizar en pulsos durante un rechazo agudo.

Los antimetabolitos más utilizados son: la azatioprina y el micofenolato de mofetilo. La azatioprina actúa bloqueando la síntesis de purina y bloquea la coestimulación de células T. Su dosis habitual es de 3-5 mg/kg/d inicialmente y luego disminuyendo a 1-3 mg/kg/d. Por el otro lado, el micofenolato de mofetilo también actúa como un inhibidor del metabolismo de las purinas, causando una inhibición de la replicación del ADN. Los antimetabolitos se utilizan principalmente como terapias de mantenimiento y usualmente no en la inducción. (17)

El tacrolimus y la ciclosporina son los principales inhibidores de calcineurina empleados en trasplante renal. Como su nombre lo indica, ambos fármacos actúan inhibiendo la activación del complejo calcineurina-calmodulina, las cuales están implicadas en la activación linfocitaria, al suprimir la transcripción de genes como IL-2, importantes para la proliferación de linfocitos T. El tacrolimus se usa junto a los esteroides y antimetabolitos para mantenimiento. Ninguno de estos medicamentos se utiliza en el rechazo agudo.

Antecedentes

El primer trasplante renal realizado en la Caja Costarricense de Seguro Social, se realiza en 1973 en el Hospital México. En Costa Rica, hoy día, se realiza aproximadamente 31 trasplantes de riñón por millón de habitantes, con una supervivencia renal funcional al primer año de 88% de los pacientes (23). En el Hospital San Juan de Dios se inicia desde 1977 el programa de trasplante y hasta la fecha se han realizado más de 580 trasplantes renales en dicha institución. Sin embargo, fuera de la estadística propia del servicio de Nefrología, no se posee una base de datos ni se ha realizado un seguimiento de dichos pacientes, analizando sus semejanzas y diferencias y su evolución en el tiempo, de forma que se pueda realizar un retrocontrol con el servicio de Nefrología y mejorar todavía más el manejo de los pacientes.

Objetivo

La tesis en curso tiene como objetivo principal identificar y analizar las características epidemiológicas de los pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios desde el 1 enero del 2009 al 31 diciembre del 2015.

Para lograr el objetivo principal, se registraron las variables epidemiológicas de la población trasplantada renal, tanto las demográficas como las médicas, obteniendo distintos indicadores como el sexo, la edad y las comorbilidades, y relacionándolos con la evolución del trasplante renal. De igual manera, se valoraron los tipos de trasplantes renales realizados y se revisaron los tipos más frecuentes de rechazo y complicaciones en el Hospital San Juan de Dios, relacionadas con el tipo de trasplante realizado.

Asimismo, se quiere diferenciar la evolución clínica de los trasplantes dependiendo del tiempo de isquemia, tanto fría como caliente.

Justificación

La importancia del trabajo radica en conocer la epidemiología propia de la población costarricense adscrita al Hospital San Juan de Dios, de manera que se puedan tomar decisiones basadas en la evidencia propia como país. No existe un estudio previo en donde se logre conocer la epidemiología de los pacientes atendidos en nuestro país.

Metodología

Inicialmente, se realiza el protocolo del estudio el cual es aprobado por el Comité Local de Bioética del Hospital San Juan de Dios. Posteriormente, se procede a realizar la recolección de los datos. (Figura 1.) Se incluyen en el estudio a todos los pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios (H.S.J.D.) entre los años 2009 y 2015 que cumplieran las siguientes características: ser mayores de 13 años, que su procedimiento haya sido realizado en ese centro hospitalario, y que el paciente haya continuado su control y seguimiento en el servicio de Nefrología del H.S.J.D. La recolección de los datos se realiza por medio de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes y las bases de datos del Servicio de Microbiología del Hospital San Juan de Dios.

Se excluyen los pacientes cuyo expediente no fue localizado en el Hospital San Juan de Dios, los que se trasplantaron fuera de las fechas del estudio o fuera del centro hospitalario. Se excluyeron los pacientes que no continuaron por lo menos con 1 año de seguimiento en el Servicio de Nefrología del H.S.J.D.

ID	<input type="text"/>	tipo de trasplante	<input type="text"/>	tiempo de frío	<input type="text"/>
Código	<input type="text"/>	fecha de trasplante	<input type="text"/>	tiempo de caliente	<input type="text"/>
Fecha de nacimiento	<input type="text"/>	Rechazo agudo	<input type="checkbox"/>	Conversión inerte	<input type="text"/>
Edad	<input type="text"/>	tipo Rechazo	<input type="text"/>	Bx renal	<input type="checkbox"/>
Nacionalidad	<input type="text"/>	Trasplante	<input type="text"/>	Bx tom poran	<input type="checkbox"/>
Sexo	<input type="text"/>	Re-trasplante	<input type="checkbox"/>	Fecha de DNR	<input type="text"/>
Programa Origen	<input type="text"/>	Inducción	<input type="text"/>	Inducción RT	<input type="text"/>
		Tipo de complic.	<input type="text"/>	Inducción RT	<input type="text"/>
		Compleción aguda	<input type="checkbox"/>	Tipo RT	<input type="text"/>
Grupo	<input type="text"/>	Ta amplización	<input type="text"/>	Isq caliente si	<input type="text"/>
Comorbilidades	<input type="text"/>	Isq frío	<input type="checkbox"/>	Isq frío III	<input type="text"/>
Creación de pre	<input type="text"/>	Fecha de muerte	<input type="text"/>	Causa de Muerte	<input type="text"/>

Figura 1. Hoja de Recolección de Datos

Resultados

De un total de 201 de pacientes trasplantados renales en el Hospital San Juan de Dios durante las fechas de estudio, se logra tener la información completa, a excepción de los tiempos de isquemia, de 173 de ellos, los cuales forman el grueso de los resultados. Además, de la totalidad de pacientes registrados, solamente en 73 pacientes se logran encontrar los tiempos de isquemia fría y caliente, por lo que se realiza posteriormente un análisis de dicho subgrupo de pacientes.

La edad promedio de los pacientes es de 44 años con una media de 46 años. El paciente con mayor edad a la hora del trasplante renal tenía 76 años y el más joven tenía 14 años. En cuanto a la distribución por sexo, se encuentra que 51.7% de los trasplantados son hombres, para un número total de 104, y se tiene una totalidad de 97 mujeres para un porcentaje de 48.2%. (Gráfico 1)



Gráfico 1. Distribución de los pacientes trasplantados renales entre 2009-2015 según sexo

Según su nacionalidad, la gran mayoría de los pacientes son costarricenses, para un porcentaje de 82.7%. La segunda nacionalidad más frecuente es la nicaragüense y constituye un 9.9% de la muestra. Otras nacionalidades encontradas son: guatemalteca, cubana, italiana y chilena. (Gráficos 2 y 3)



Gráfico 2. Porcentaje de pacientes costarricenses versus extranjeros

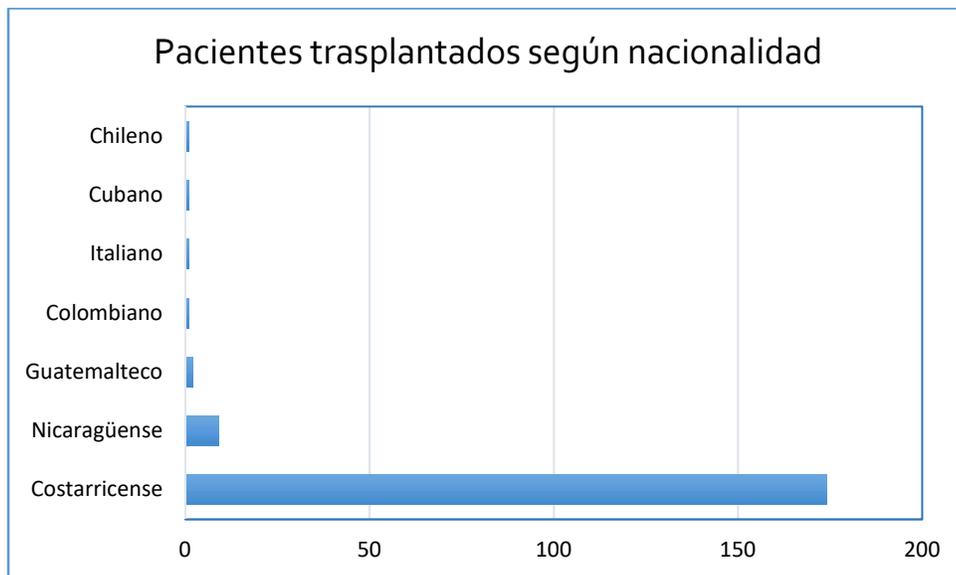


Gráfico 3. Distribución de pacientes trasplantados entre 2009-2015 según nacionalidad

Con respecto al grupo sanguíneo de los pacientes, el grupo O+ es el más prominente con 99 pacientes (49.2%). A continuación, se encuentra el grupo A+ y luego B+ con 60 y 22 pacientes respectivamente (28.5% y 10.4%) (Gráfico 4). Los pacientes con los grupos sanguíneos más frecuentes,

O+, A+, B+ y AB+, todos ellos presentan más trasplantes por donante cadavérico. Cabe resaltar que todos los pacientes O- trasplantados lo hacen por medio de donante vivo relacionado. (Gráfico 5).

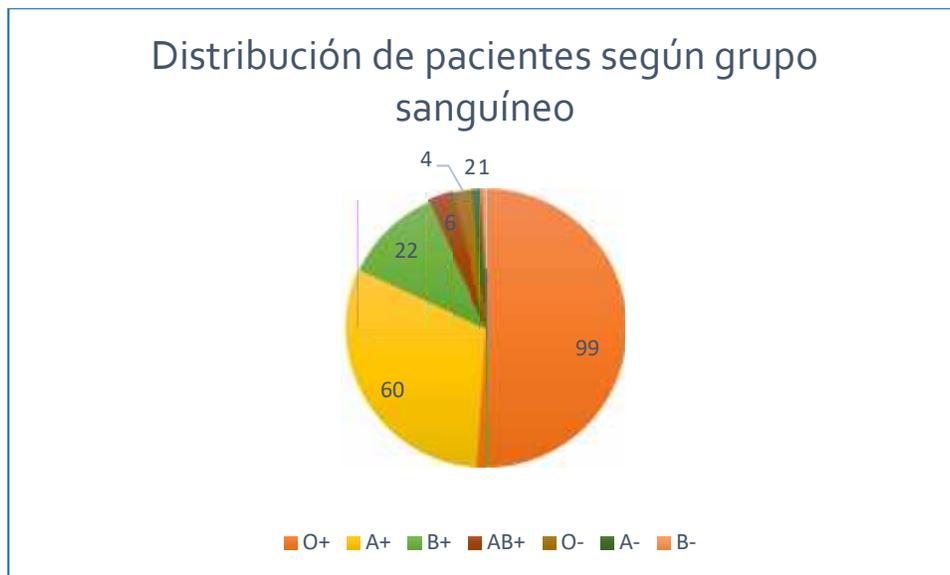


Gráfico 4. Distribución de pacientes trasplantados renales según grupo sanguíneo ABO

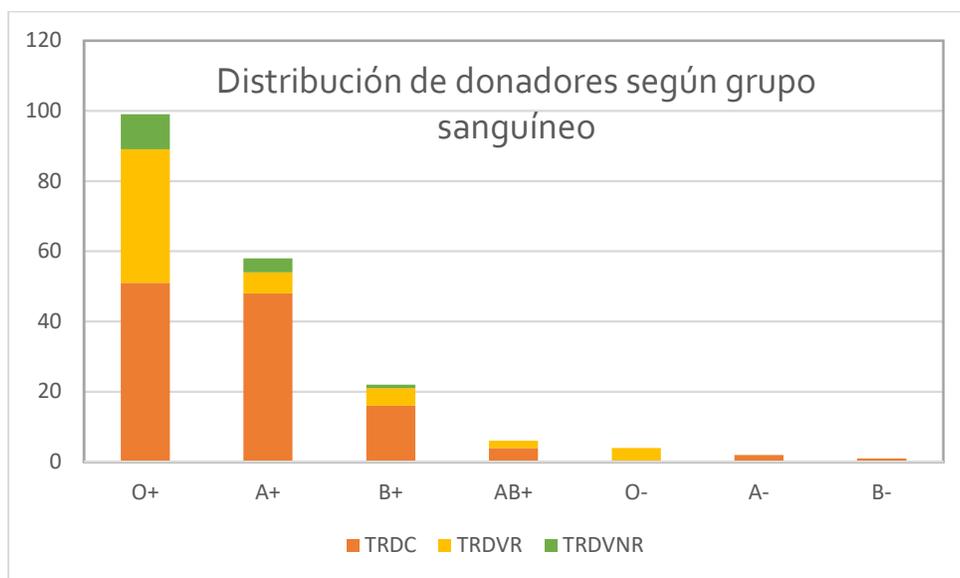


Gráfico 5. Relación del grupo sanguíneo ABO de los pacientes con el tipo de trasplante renal realizado

En relación al programa basal (dialítico) previo al trasplante, la gran mayoría de los pacientes, un 59,7% provienen del programa de hemodiálisis, el restante se divide entre el programa de diálisis peritoneal crónica y pacientes sin terapia dialítica previa (3.33%) (Gráfico 6)

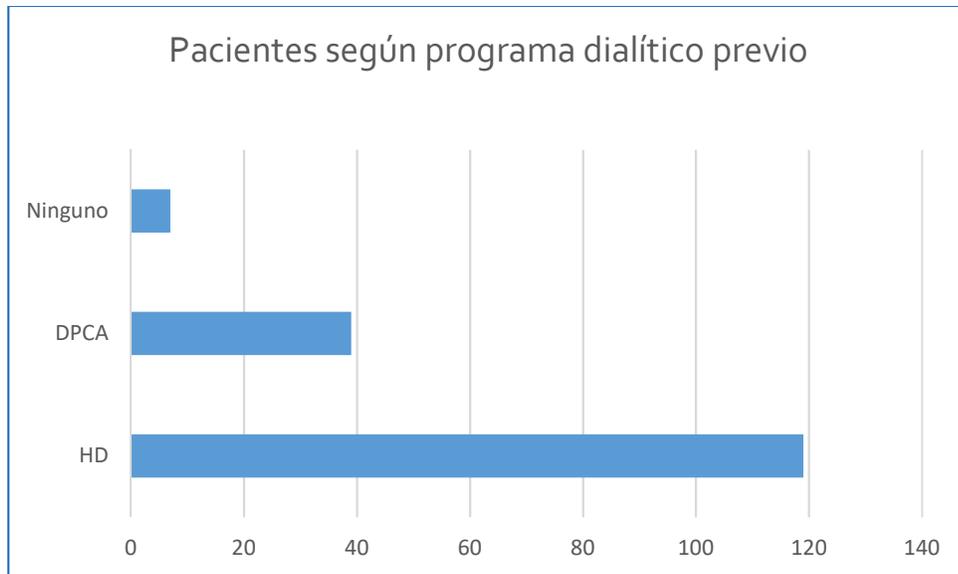


Gráfico 6. Distribución de pacientes según programa dialítico previo

Las comorbilidades de los pacientes son muy variadas, entre las más prevalentes se encuentran: la hipertensión arterial, la cual se halla presente en 91.9%, la diabetes mellitus en un 17.9%, la dislipidemia en un 12.1%, la obesidad en 8% y la enfermedad renal poliquística en 6.931% de los pacientes (Gráfico 7). En conjunto un 5.20% padecían de enfermedades reumatológicas entre ellas: lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y gota. Las enfermedades cardiovasculares, sin tomar en cuenta la hipertensión arterial, constituyen una afección de 8.09% de la muestra, para un número total de 14 pacientes. Entre las enfermedades cardiacas halladas se pueden citar: la insuficiencia cardiaca, la enfermedad arterial coronaria y la miocardiopatía dilatada como las de mayor frecuencia. Los trastornos endocrinológicos se observaron en 52.6% de personas, de ellos las más importantes son la diabetes mellitus y dislipidemia; sin embargo, no son despreciables las enfermedades tiroideas. Vale la pena aclarar que la diabetes mellitus que se está analizando es aquella que el paciente presentaba previo a ser trasplantando.

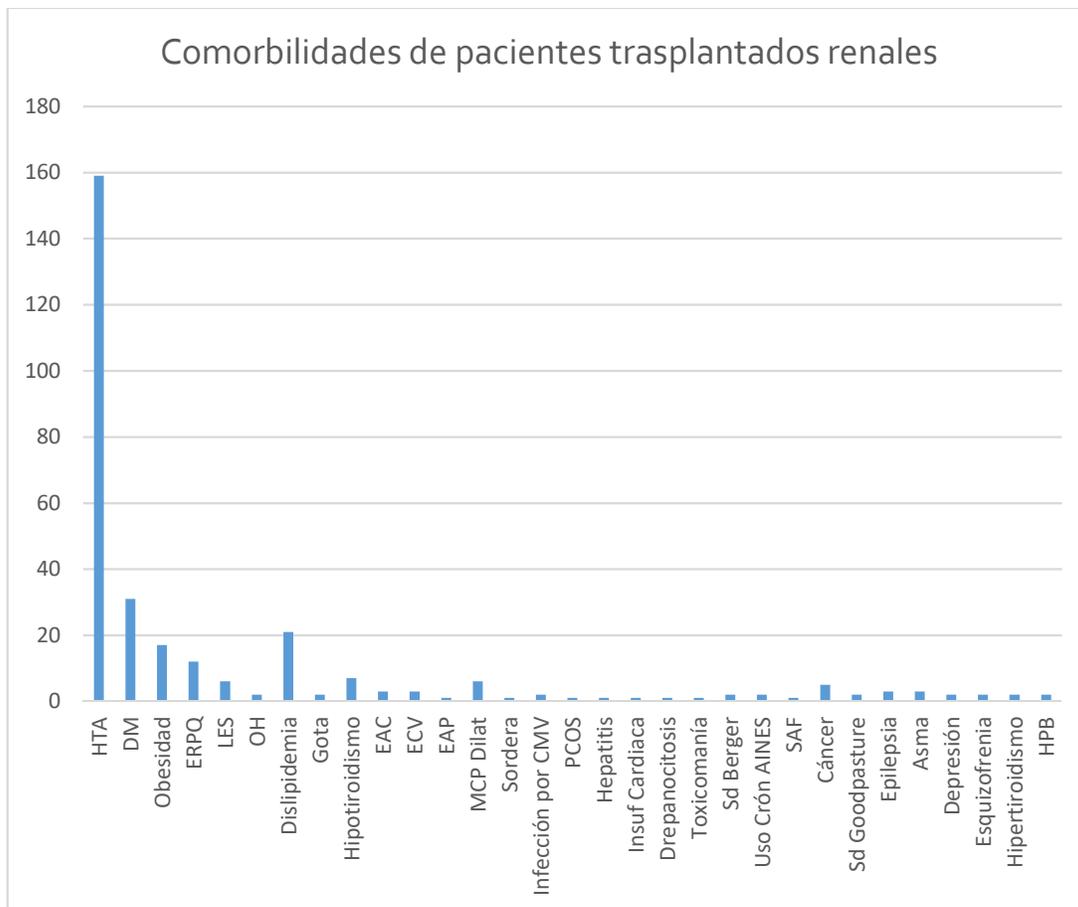


Gráfico 7. Comorbilidades de los pacientes trasplantados renales entre 2009 y 2015

En la distribución de trasplantes, se injertan en promedio 28.7 pacientes por año. El año con mayor número de trasplantes fue el 2015 y el año con menos trasplantes fue el 2009 (Gráfico 8). De la totalidad de trasplantes, la mayoría son de donante cadavérico (126 pacientes para un porcentaje de 62%). Solamente en un 1% se consigna el trasplante como un trasplante con criterio ampliado. En cuanto a los donantes vivos, un 28% es de un donante relacionado y 9% de donante no relacionado (Gráfico 9). En el año 2015 (con 31 pacientes), 2014 (con 24 pacientes), 2013 (con 15 pacientes), 2011 (con 21 pacientes) y 2009 (con 13 pacientes) hubo mayoritariamente trasplantes de donante cadavérico. Por otro lado, en el 2010 hubo un predominio de trasplantes renales de donador vivo relacionado con 15 pacientes y en 2012 hubo igual número de trasplantes de donador cadavérico y vivo relacionado. (Gráfico 10). Hubo en total 21 pacientes que se son retrasplantes con el trasplante previo en promedio 6.5 años antes, con una media en 7.5. El mínimo de tiempo de un retrasplante fue de 3 meses y el máximo fue de 11 años posterior.

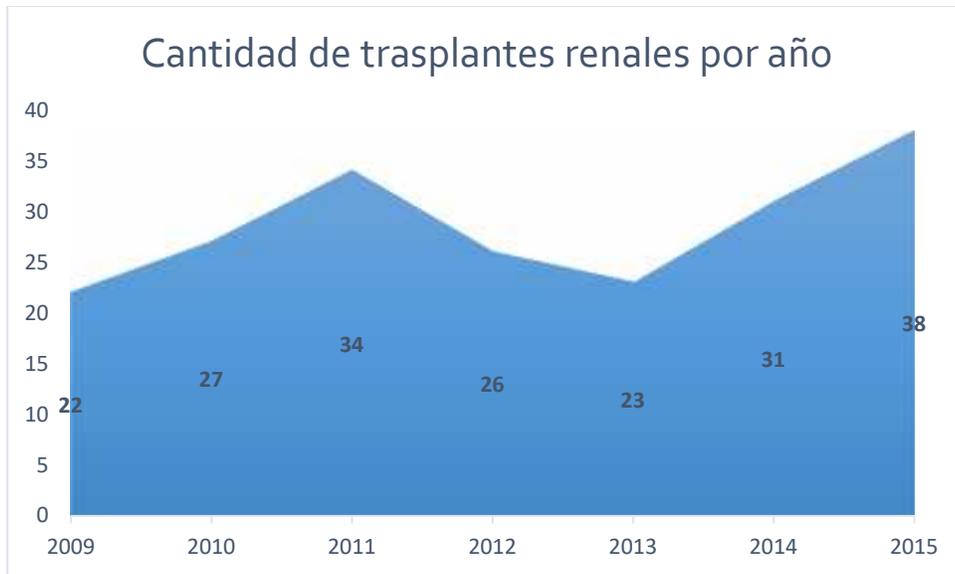


Gráfico 8. Cantidad de trasplantes renales realizados anualmente en el Hospital San Juan de Dios entre el 2009 y 2010

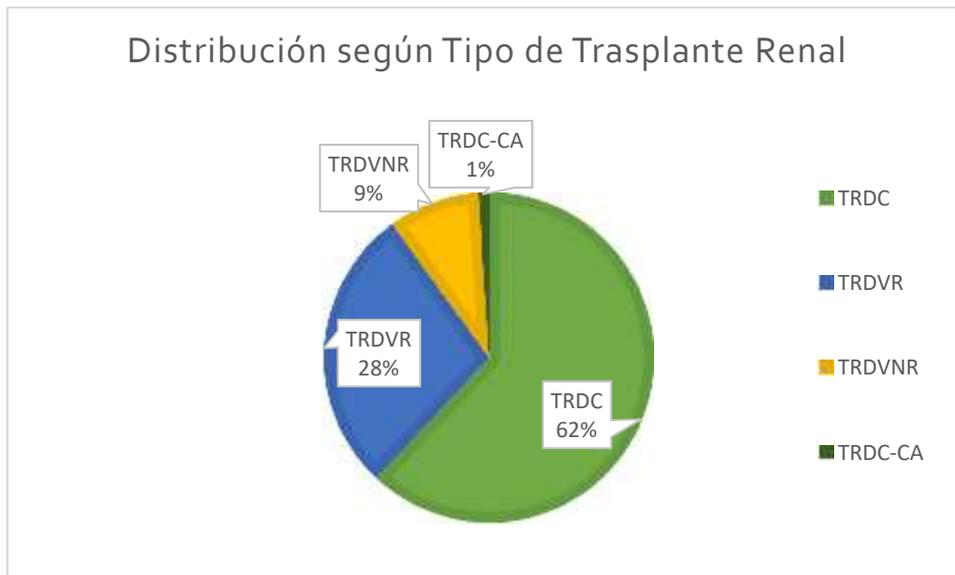


Gráfico 9. Distribución porcentual de trasplantes renales en el HSJD entre el 2009 y 2015 según tipo de trasplante renal

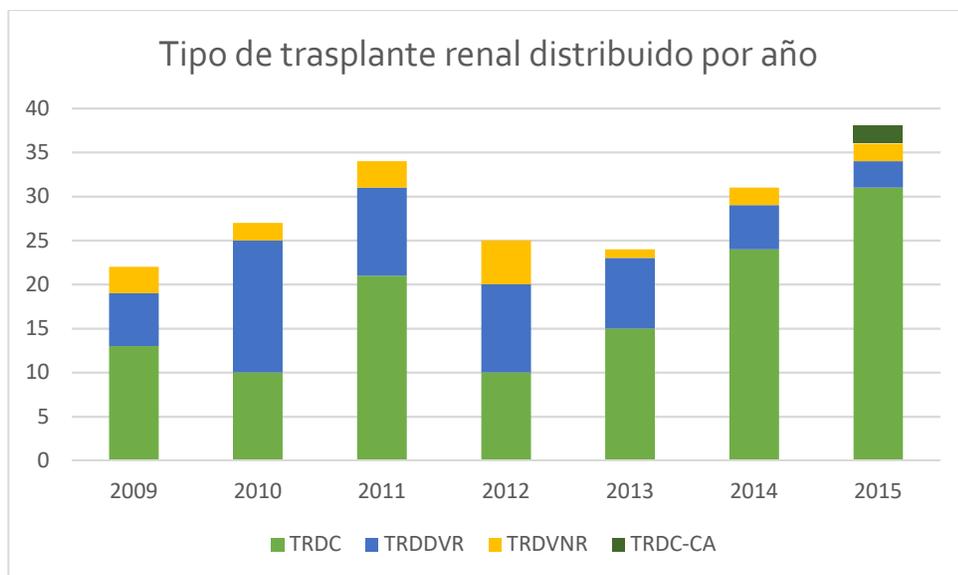


Gráfico 10. Tipos de trasplante renal según año

Se logra documentar el tiempo de isquemia fría y caliente únicamente en 73 y 61 trasplantes renales respectivamente. En cuanto al tiempo de isquemia fría, el promedio es de 9 horas con 12 minutos con una media de 10 horas con quince minutos. El tiempo máximo es de 28 horas y el mínimo de 1 hora con 20 minutos. En relación a la isquemia caliente, el promedio fue de 2 minutos con 47 segundos con una media de 2 minutos con 20 segundos, una máxima de 14 minutos y mínima de 35 segundos.

Únicamente en 12 pacientes de la muestra, se describe una función retrasada del injerto (conocida por su nombre en inglés *delayed graft function* y sus siglas D.G.F.) correspondiente a un 5.7% de la muestra. (Gráfico 11). Se busca la relación entre la D.G.F. y la presencia de rechazo del injerto. En este caso se encuentra que la razón de riesgo es de 1.697 (intervalo de confianza de 95% 0.825-3.49) y con un odds ratio de 2.196 (IC95% 0.660-7.305) para un p Fisher de 0.165.

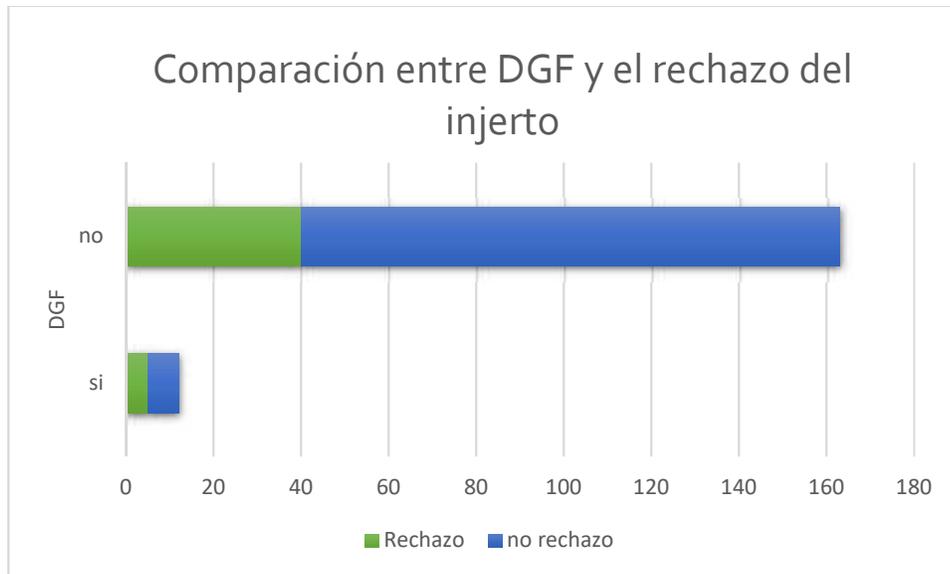


Gráfico 11. Comparación entre la función retardada del injerto y la presencia de rechazo agudo del injerto

En relación a las complicaciones posteriores al trasplante, estas ocurren en 35.8% de los pacientes (72 en total), las cuales se pueden dividir en complicaciones quirúrgicas (52.78%), médicas (12.5%), urológicas (8.33%) e infecciones (26.39%). (Gráficos 12 y 13). Las complicaciones quirúrgicas incluyen las reintervenciones por sangrado, drenaje de hematoma o absceso, dehiscencias y hernias de la herida, entre otros. Se expresan como complicaciones médicas aquellas que se relacionan con el tratamiento, por ejemplo: toxicidad por inhibidores de calcineurina y descompensación de sus patologías de base. Por su lado, las complicaciones urológicas consisten en la necesidad de reimplantación de uretero, fuga o presencia de urinomas. Por su prevalencia, se analizaron las infecciones por separado de las complicaciones médicas, y constituyen en su mayoría infecciones nosocomiales bacterianas, tanto de la herida quirúrgica o tracto urinario como diarrea por *Clostridium difficile*. De los pacientes con complicaciones, el tratamiento más utilizado fue la antibioticoterapia en 21 pacientes, pero también 19 de ellos (27%) debieron ser reintervenidos quirúrgicamente y en 14 se le dio un manejo expectante a la complicación. Al relacionar las complicaciones con el tipo de trasplante renal se observa un riesgo relativo de 1.021 (IC95% 0.701-1.486) y un odds ratio de 1.0354 (IC95% 0.5535-1.9367) con una $p < 0.920$ para el trasplante renal de donante cadavérico. (Gráfico 14)



Gráfico 12. Porcentaje de complicaciones en los pacientes trasplantados renales entre 2009-2015

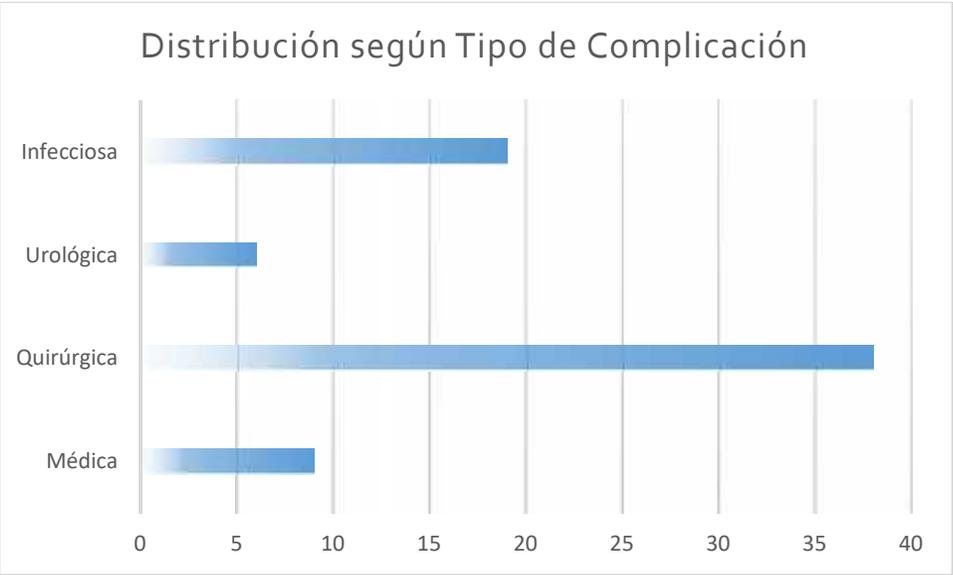


Gráfico 13. Distribución de las complicaciones de los pacientes trasplantados renales según tipo

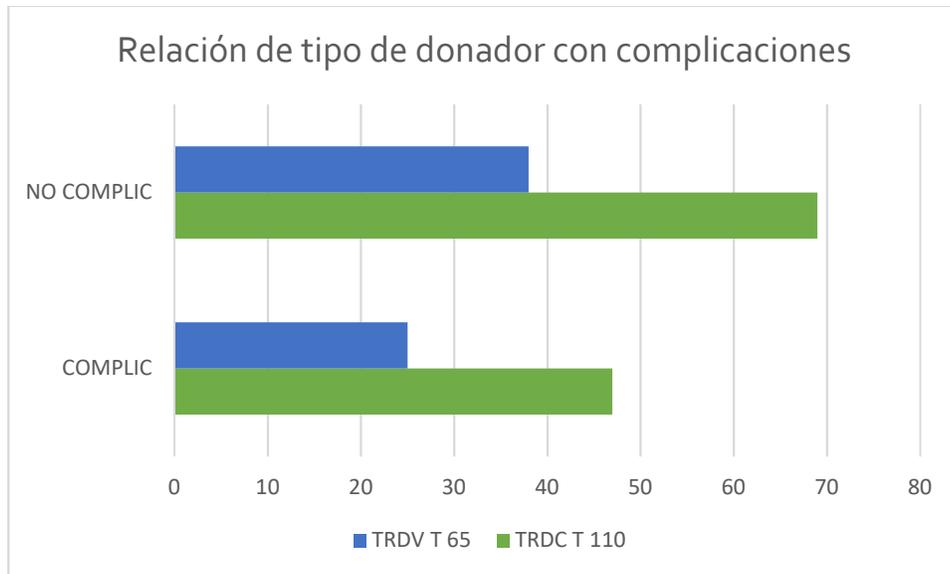


Gráfico 14. Relación entre el tipo de trasplante renal realizado y la presencia de complicaciones

Los rechazos de forma general se presentaron en 28% de los trasplantes renales, lo que equivale a 49 injertos. (Gráfico 15) El rechazo predominante fue el rechazo agudo humoral para un 46.9% de los rechazos totales y el segundo en frecuencia es el Rechazo vascular, que constituye un 24.4% de los rechazos. En su totalidad, los rechazos celulares agudos aparecen en 38.77% de los trasplantados. (Gráfico 16). Globalmente, los rechazos agudos humorales ocurrieron en 13.1% de todos los trasplantados y los celulares en un 10.8% de la totalidad de trasplantes renales. Se aprecia la presencia de rechazo crónico del injerto en 4.08% de los procedimientos. El tratamiento más frecuentemente utilizado para los rechazos son los esteroides. Sin embargo, también en rechazo agudo humoral se trataron 8 pacientes con timoglobulina de conejo, 5 con inmunoglobulina humana y 4 con rituximab. Mientras que los rechazos celulares se trataron más con timoglobulina que con esteroides, a diferencia de los humorales. (Gráfico 17). En cuanto a los rechazos vasculares, estos llevaron a la necesidad de trasplantectomía en 5 pacientes (2.89% trasplantes). No se halla una correlación positiva entre el tipo de trasplante y la presencia de rechazo (correlación de -0.1195)

Distribución Según Existencia de Rechazo

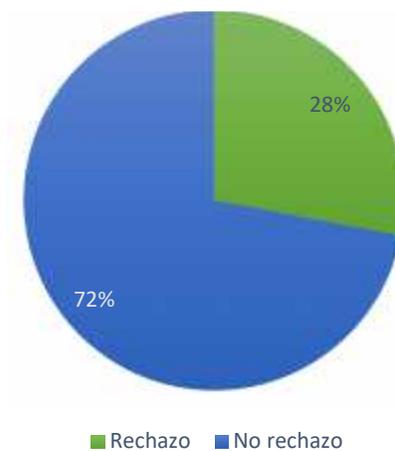


Gráfico 15. Distribución según existencia de rechazo en los pacientes trasplantados renales entre 2009-2015

Distribución según Tipo de Rechazo

RAH RAC R Vasc RCC RAI RCH

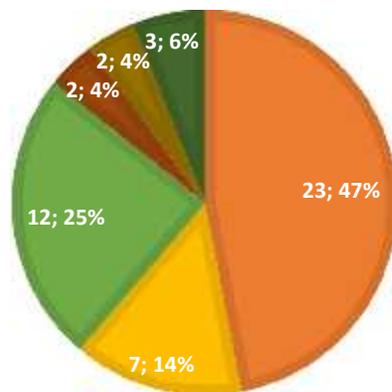


Gráfico 16. Distribución de pacientes trasplantados renales según tipo de rechazo

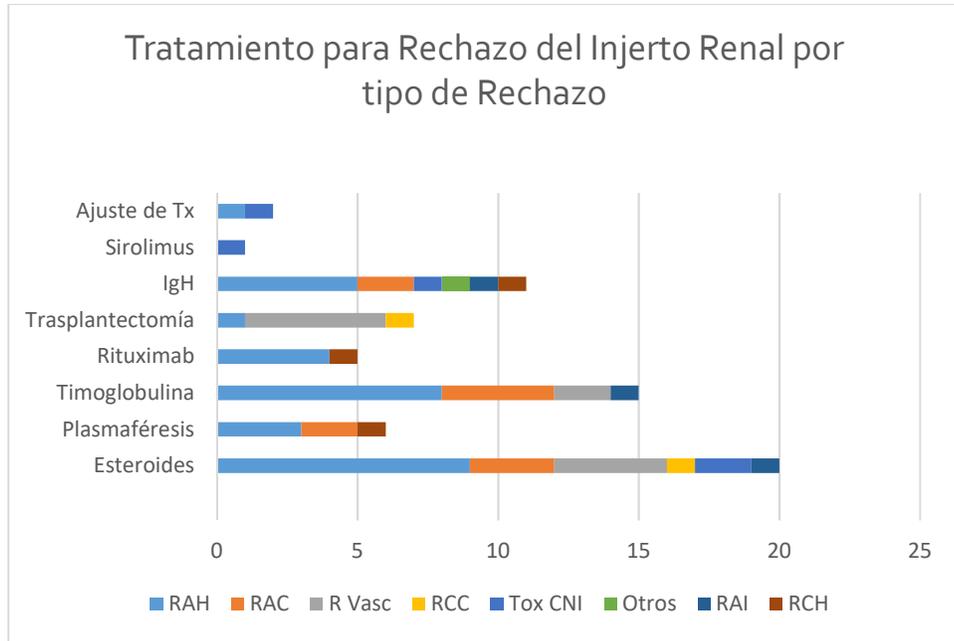


Gráfico 17. Tratamiento dado según tipo de rechazo

Se busca la presencia de rechazo según rango de edad con un porcentaje semejante entre los 26 a 40 años y los 41 a 55 años, con 25.5% y 25.6% en cada uno. Se evidencia que el mayor porcentaje de rechazos lo encontramos entre los 56-70 años para un 30% de los rechazos. (Gráfico 18).

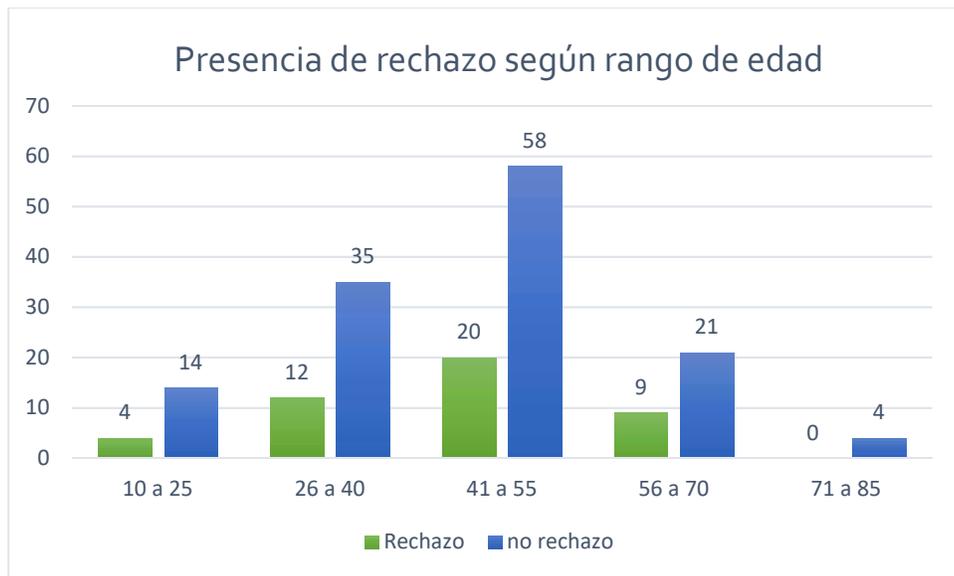


Gráfico 18. Presencia de rechazo según rango de edad

Con respecto a la necesidad de realizar biopsia renal al injerto, ésta se requirió en 30 pacientes, y de ellas 21 se realizaron dentro de las primeras 12 semanas del trasplante mientras que el restante se realiza en algún momento de su evolución posterior a las 12 semanas. La indicación de la realización de la biopsia es ante documentación de deterioro de la función renal o aparición de albuminuria.

La diabetes de nueva aparición relacionada con el trasplante (NODAT por sus siglas en inglés: *new onset diabetes after transplant*) aparece en 27 pacientes trasplantados, es decir en un 15.6%.

En cuanto a mortalidad, hubo 22 fallecidos, de los cuales 19 fueron muertes hospitalarias, lo que equivale a un 10.9% de los operados; sin embargo, varias muertes fueron eventos extrahospitalarios no relacionados directamente con el trasplante renal (Gráfico 19). De los fallecimientos, 8 de ellos fueron precoces (definido como menor de 12 semanas) y de ellos sólo 2 fueron inmediatos (menor a 8 días posteriores al trasplante) y 6 fueron tardíos (más de 8 días, pero menores de 12 semanas postrasplante). (Gráfico 20). Las 2 muertes inmediatas se debieron a *shock* hipovolémico asociado a sangrado digestivo severo y *shock* séptico. Entre los tardíos, la causa de muerte más frecuente es *shock* séptico, aunque también se describe *shock* mixto y falla hepática fulminante.



Gráfico 19. Distribución según muerte intra o extrahospitalaria.

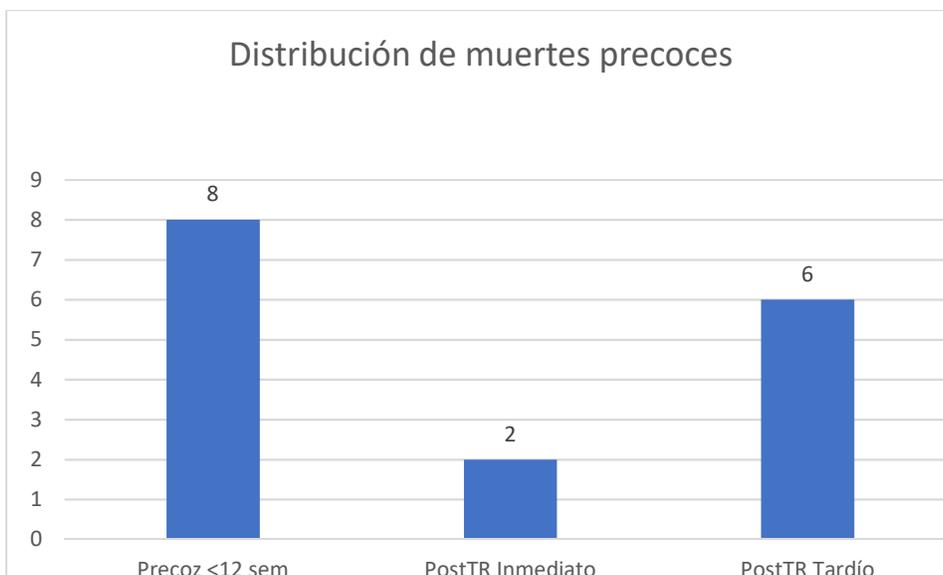


Gráfico 20. Mortalidad precoz total y su diferenciación en inmediata y tardía

Se realiza un análisis de la mortalidad anual, a los 3 años y cinco años distribuido según el año de trasplante renal. En el año 2009 hubo en total 5 fallecidos y 22 trasplantes en total, con una mortalidad al año de 13.6% (3 pacientes) y 9.09% a los 5 años. No hubo fallecidos a los 3 años. Por el otro lado, de los 27 trasplantados del 2010, sólo 2 pacientes fallecieron, uno al año y el otro a los 3 años (mortalidad de 3.7% al año y 3.7% a los 3 años). Analizando el año 2011, hubo 34 trasplantados y 4 fallecidos, para una mortalidad anual de 5.88% al año (2 pacientes) y 5.88% a los 3 años (2 pacientes). En cuanto al 2012, con un total de 26 trasplantes y 2 fallecidos, se documenta una mortalidad al año de 3.85% (1 paciente) y 3.85% a los 3 años. La mortalidad de 2013 fue de 2 pacientes de un total de 23 procedimientos con para un 8.7% de mortalidad al año. No ha habido más fallecidos de los trasplantados en ese año. En el caso de los años 2014 y 2015 se analiza la mortalidad a un año. En el caso del 2014, con 31 procedimientos se nota una mortalidad de 9.68%. y en el 2015, con 38 trasplantes presenta una mortalidad de 7.89%. (Gráfico 21 y 22). El promedi de mortalidad anual es de 7.86%



Gráfico 21. Distribución de fallecidos según año



Gráfico 22. Relación de pacientes fallecidos por año con mortalidad a 1-3-5 años

Al analizar la condición actual del injerto en el momento actual, 58.5% (100 pacientes) de los pacientes trasplantados tienen la función del injerto normal mientras que 16.3% presentan proteinuria franca y 13.4% albuminuria. En cuanto a enfermedad crónica del trasplante renal, esta se documenta en 4 pacientes para un 2.33% de la muestra. Con rechazo activo se documenta 4.09% de los trasplantados y un 3.5% presentan glomérulo esclerosis focal y segmentaria. (Gráfico 23).

Si se analiza por año, se observa que la mayor parte de los pacientes continúan con una función normal del injerto, excepto los trasplantados en 2010, donde predomina la proteinuria y hay igual número de pacientes con injerto normal que con albuminuria. Además, existe la tendencia a menor cantidad de proteinuria y albuminuria en los años 2014-2015. (Gráfico 24). La mayoría de los pacientes fallecidos son del año 2009 (cinco en total), seguido por 2011 y 2015. Los pacientes trasplantados en 2010 y 2011 son los que presentan mayor porcentaje de proteinuria actualmente. Por otro lado, la albuminuria es más frecuente en los injertos de los años 2009 a 2011 (Gráfico 25).

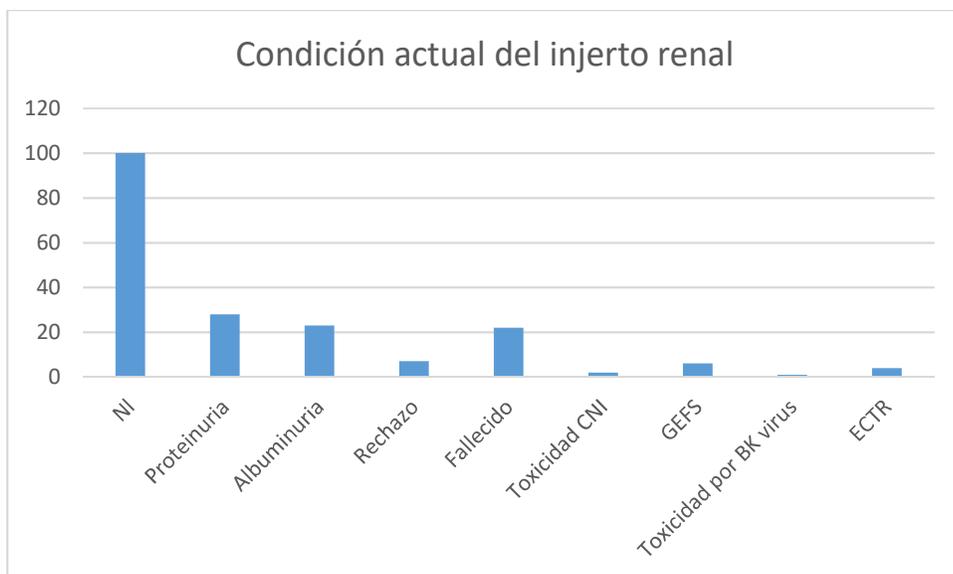


Gráfico 23. Distribución según la condición actual del injerto renal

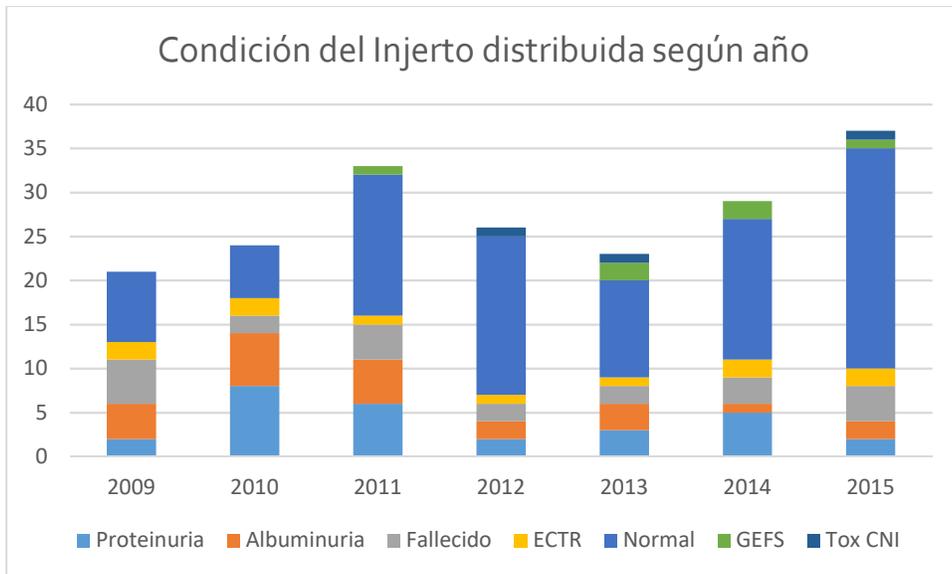


Gráfico 24. Condición del injerto distribuida según año

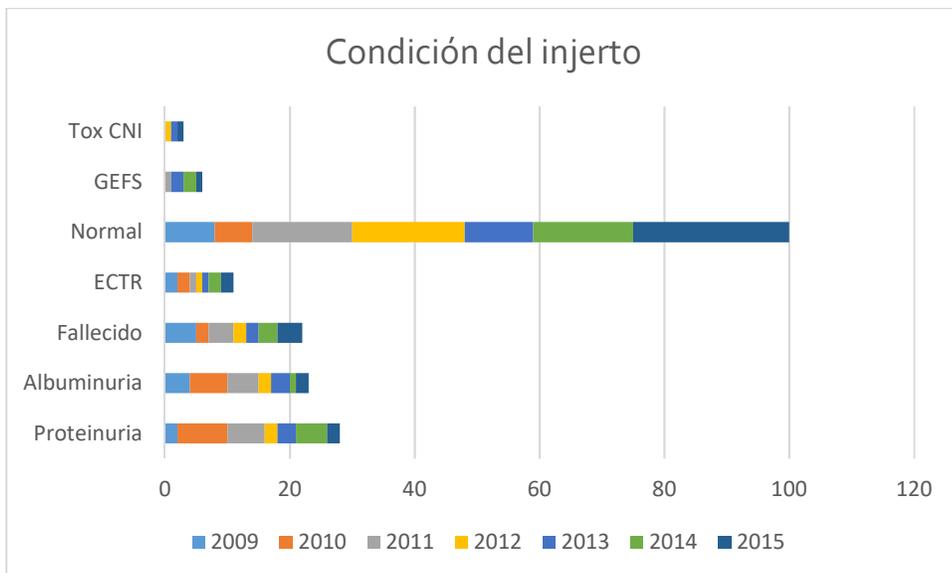


Gráfico 25. Distribución de la condición del injerto relacionada con año

Discusión

El trasplante renal es la terapia más beneficiosa para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, la que conlleva a una mayor supervivencia y la que mejora notablemente la calidad de vida de los pacientes con dicha enfermedad. En Costa Rica, se realizan trasplantes renales de adultos en los 3 hospitales clase A: Hospital San Juan de Dios, Hospital Calderón Guardia y Hospital México.

Gracias a la descripción epidemiológica realizada, se puede conocer el promedio de trasplantes realizados en el hospital en 6 años (201); en promedio se realizan 28 trasplantes al año. Este número se mantiene relativamente estable a través de los años. Se deberán buscar los factores limitantes para que este número no se amplíe ante una lista de espera que en un futuro será más alto debido a la mayor prevalencia de enfermedades que finalmente cursan con enfermedad renal crónica, aunado al envejecimiento de la población. Entre los factores que pueden restringir la cantidad de trasplantes anuales puede ser la disponibilidad de donantes compatibles, la dificultad y tardanza para completar los estudios necesarios tanto para el donador como el donante y la cultura difícil de donación que afecta a Costa Rica. Sería de gran importancia que se realizara una investigación dirigida a mejorar el sistema de trasplante renal, no sólo del Hospital San Juan de Dios sino también del país.

La mayoría de los trasplantados renales son adultos jóvenes, aunque ante la aplicación de donantes de criterio ampliado, se le puede brindar más órganos a una población creciente que los requiera. En cuanto a la distribución por edad, en realidad esta es bastante equitativa. De igual manera, y como era esperable, la gran mayoría de pacientes trasplantados son nacionales, pero sí se ofrece esta terapia a personas extranjeras, siempre y cuando estén al día con sus deberes de asegurado y cumplan con la serie de requisitos para optar por un trasplante renal.

Se pudo notar, además, que la mayor parte de los trasplantes utilizaron un donante cadavérico, aunque en el 2012 fueron más los donadores vivos. Queda la duda de las razones por las que no se realizan más donaciones de donante vivo: una actitud país de no donación, mucha problemática de compatibilidad e incluso se puede tratar de que los estudios de compatibilidad y elegibilidad del donador sean largos y complicados, sumado a la dificultad institucional que conlleva la aprobación de un donador vivo no relacionado.

Lamentablemente, en los expedientes no se anotan las características del donador, tanto cadavérico como vivo, pues es información que sería útil para comprender mejor el comportamiento del injerto relacionándolo con las patologías del donador, su estilo de vida y medicación.

Es esperable que la mayor parte de las donaciones tenga un grupo O+ dada la prevalencia de este grupo sanguíneo en la población general. Otro análisis que quedará a futuro será analizar las listas de

espera según grupo sanguíneo puesto que, en caso de grupos sanguíneos más raros, encontrar un riñón compatible debe ser más difícil.

La mayor parte de los pacientes tuvieron como terapia dialítica previa la hemodiálisis. La razón de ello puede deberse a que previamente no se contaba con un programa de diálisis peritoneal crónica ambulatoria robusto como el que se tiene en esta época y la gran mayoría de pacientes se encontraban en Hemodiálisis. Se deberá ver la tendencia en el tiempo al ir mejorando las terapias sustitutivas si persiste dicha diferenciación.

La hipertensión arterial es una patología muy prevalente a nivel mundial, afectando hasta 31% de la población adulta y cuya incidencia ha continuado en aumento (24). En los pacientes nefrópatas, dada la importancia de la fisiología renal en la fisiopatología de la enfermedad hipertensiva, la hipertensión es todavía más común. Esta relación esperada también fue observada en el estudio pues una gran mayoría de pacientes tenía hipertensión arterial, en su mayoría secundaria a su patología renal. De igual manera, no es inesperado que las otras patologías más frecuentes sean las que atañen a la población adulta en esta época: la obesidad, dislipidemia y diabetes, todo lo que en conjunto forma el síndrome metabólico, plaga de nuestra época. Al tratarse de pacientes con un trastorno metabólico importante, es de esperar que coexista con patología cardiovascular en donde la HTA, DM, dislipidemia y obesidad son factores de riesgo, como se observó en este estudio.

Propiamente discutiendo los pormenores del procedimiento, no se anotan los tiempos de isquemia tanto fría como caliente en la mayoría de los pacientes. Se documenta isquemia fría sólo en 73 pacientes y caliente en 61 personas únicamente. En el análisis de dicho subgrupo no se encontró diferencia a la hora de presentar rechazo o complicaciones post trasplante, lo cual es esperable dado que en la literatura se menciona que tiempos de isquemia fría de hasta 24 horas no tienen relación con el pronóstico del injerto y más bien quien juega un papel preponderante es la histocompatibilidad HLA (25).

La función retardada del injerto (DGF: *delayed graft function*) se define como la necesidad de hemodiálisis durante la primera semana postrasplante renal y ocurre en relación con fenómenos inmunológicos y no inmunológicos, desde que se obtiene el injerto hasta luego de que se logra su reperfusión. La incidencia de DGF es de aproximadamente 15 a 30% de los trasplantes renales (26). Entre el 2009 y 2015, sólo se documenta un 5.7% de DGF entre los procedimientos realizados. Una de las razones puede ser que la muestra no es lo suficientemente representativa, aunque la razón más probable es que no se haya consignado el retraso de la función del injerto como parte de los diagnósticos o características de los pacientes y haya un subregistro.

El trasplante renal, a pesar de mejorar muchos de los factores de riesgo cardiovasculares de los pacientes, también introduce otros riesgos como la diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemia,

derivados de los tratamientos administrados, como los inhibidores de calcineurina, los esteroides e incluso la timoglobulina. Los trasplantes de órganos pueden causar un fenómeno conocido como la Diabetes mellitus postrasplante (NODAT: *new onset diabetes after transplant*). Este fenómeno ocurre en un 4 a 25% de los trasplantados renales pero la incidencia varía mucho debido ya que no existía una definición estándar de NODAT (27). Entre los trasplantados del Hospital San Juan de Dios, se identificaron únicamente 27 pacientes con NODAT, para un porcentaje de 15.6%, lo cual va de acuerdo con la incidencia mundial. Pero, no es la cifra ideal pues lo óptimo sería disminuir esta cifra al mínimo debido a los riesgos cardiovasculares que conlleva tener Diabetes Mellitus. Para los pacientes nefrópatas postrasplante, existen factores de riesgo para NODAT que no se pueden modificar, como lo son: la edad, la raza (hispanicos tienen mayor riesgo que caucásicos), historia familiar de DM. Sin embargo, se puede mejorar en la modificación de otros factores como: el uso de esteroides (utilizando la menor dosis posible, debido a que su efecto diabetogénico es dosis-dependiente). Otros cambios en tratamiento que pueden disminuir el riesgo es utilizar antimetabolitos como la azatioprina y el micofenolato de mofetilo, los cuales no son diabetogénicos, o el cambio de tacrolimus/sirolimus por ciclosporina (ambos aumentan la incidencia de prediabetes en 30%). Un factor modificable al que se le debe dar mucho énfasis es la obesidad debido a que tener un IMC ≥ 30 constituye el factor de riesgo más importante para padecer de NODAT

Las complicaciones más frecuentes eran las esperables: las relacionadas con la cirugía y las infecciones. En cuanto a las complicaciones quirúrgicas, estas en un 42% ameritaron reintervención quirúrgica y un manejo expectante en 34%. Las complicaciones infecciosas, principalmente por microorganismos hospitalarios, son esperables al tener al paciente en un medio hospitalario con tratamiento inmunosupresor. Se toman las mayores medidas para prevenir dichas infecciones, entre ellas: hospitalización en camas especiales para trasplante con uso de material de aislamiento por contacto, dichos cuartos tienen una limpieza más profunda y frecuente que el resto de los salones. No obstante, las infecciones siguen siendo muy prevalentes y se deberá enfatizar en las medidas de higiene, de lavado de manos y de aislamiento para evitar las infecciones.

En relación a los tipos de rechazo, el rechazo agudo humoral fue es más frecuente, con un 46% del total de rechazos. Usualmente, se documenta que el tipo de rechazo más frecuente es el celular agudo que aparece en el 10-40% de los trasplantes, seguido del humoral agudo con un 5-20% (25). En nuestro caso dicha relación se invirtió a pesar de que se mantuvieron los porcentajes dentro del rango esperado con 13.1% de agudos humorales y 10.8% de celulares.

La mortalidad relacionada al trasplante renal en realidad es baja con sólo 8 fallecimientos relacionados precozmente al trasplante renal, es decir, menores de 12 semanas y sólo 2 inmediatas, lo cual es menos de 1% de los trasplantados fallecieron de forma inmediata.

La gran mayoría de los pacientes persisten con una función del injerto normal y aquellos que presentan algún grado de albuminuria o proteinuria, esta es de causa multifactorial. Uno de los factores más observados es que, a pesar del apoyo con atención farmacéutica, existen pacientes que no utilizan adecuadamente su tratamiento, lo cual influye negativamente en la evolución del injerto. Otra condición que se asocia con el deterioro del riñón trasplantado es la presencia de infecciones, entre las más frecuentes se tiene la infección por CMV, pero también las infecciones urinarias o bacteriemias. Además, la carga metabólica también influencia el injerto, por lo que, en caso de tener hipertensión arterial, diabetes mellitus u obesidad, estas también son deletéreas para el paciente y su riñón.

Como es de esperar, los injertos más viejos son los que presentan mayor proteinuria y albuminuria puesto que han sido sometidos a mayor estrés y trabajo. Asimismo, se observa que la mayoría de los trasplantes realizados en el 2014 y 2015 se encuentran con una función normal del injerto como es esperable.

Conclusiones

- El programa de trasplante renal del Hospital San Juan de Dios ha mantenido una cantidad de trasplantes renales constante por año con un promedio de 28 pacientes trasplantados anualmente
- No hay diferencia significativa en cuanto a sexo entre los pacientes trasplantados
- La gran mayoría de los trasplantes renales se realizan a pacientes costarricenses en rango de edad adulta temprana, en promedio de 44 años.
- El tipo de trasplante más utilizado es el trasplante de donante cadavérico
- No se halló relación entre el tipo de trasplante utilizado y la presencia de rechazo agudo ni de retardo de la función del injerto.
- Las complicaciones más frecuentes fueron las quirúrgicas seguidas de los episodios infecciosos. Las complicaciones quirúrgicas ameritaron reintervención en un 42% de los afectados.
- El rechazo más frecuente en el HSJD es el agudo humoral, a diferencia de la literatura donde prevalece más el celular.
- La mortalidad de 3.98% de los pacientes trasplantados es precoz y sólo 2 pacientes de forma inmediata.
- Más del 50% de los pacientes continúan con una función renal luego de 8 meses o más del trasplante renal.
- La mayoría de los pacientes con proteinuria tiene 5 años de haber sido trasplantados, mientras que los más recientes mantienen la función normal.

Bibliografía

1. Eknoyen G, Lameire N, et al. KDIGO Clinical Practical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* (2013) v3 i1
2. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011; 80:17-28.
3. Eriksen BO, Ingebretsen O. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney International.* 2006; 69(2): 375
4. Halla S, Coresh, J; et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (8):2275
5. Oshani A, Grandits G. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(5):1444.
6. Obrador Vera, T, et al. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. 2012
7. Longo D, Fauci A, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill 18th edition 2012
8. Rose, BD. Diagnostic approach to the patient with acute kidney injury (acute renal failure) or chronic kidney disease. *Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York 1987. p.41.
9. Orth Sr. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15 Suppl 1: S58.
10. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 Suppl 1: S2.
11. Kimmel, P; Rosenberg, M: *Chronic Renal Disease.* Elsevier 1 Ed. 2015.
12. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation* 2012; 126(5):617-63.
13. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(3):900-7.
14. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth Jr. WT, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 64(2):603-9.

15. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42(1):227–76.
16. Weir, M; Lerma, E. *Kidney Transplantation Practical Guide to Management*. Springer. 2014
17. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*. 2004; 4(10):1662–8.
18. Lentine KL, Rocca Rey LA, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(4):1090–101.
19. Womer KL, Vella JP, Sayegh MH. Chronic allograft dysfunction: mechanisms and new approaches to therapy. *Semin Nephrol*. 2000; 20(2):126–47.
20. Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambuhl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med*. 2002; 347(4):248–55.
21. Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005; 353(16):1711–23
22. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(Suppl 4):114-25
23. Vargas, J; Guzmán R. Trasplante renal en Costa Rica: 37 años de autopsias en el Hospital México. *Revista Española de Patología*. 2011:280-281
24. Mills K; Bundy, J; et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control. A Systematic Analysis of Population-Based Studies from 90 countries. *Circulation*. 2016; 134:441-450.
25. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007 Feb;83(3):247-53
26. Martin Chaumont, Judith Racapé, Nilufer Broeders, et al., Delayed Graft Function in Kidney Transplants: Time Evolution, Role of Acute Rejection, Risk Factors, and Impact on Patient and Graft Outcome. *Journal of Transplantation*, vol. 2015, Article ID 163757, 9 pages, 2015. doi:10.1155/2015/163757
27. Phuong-Thu P; Phuong-Mai, P et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Target and Therapy*. 2011;4 175-186.