



Artículo original

Análisis de la supervivencia a 10 años de trasplante renal en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz

Gustavo Martínez-Mier,* Sandro F Ávila-Pardo,* Andrés Irigoyen-Castillo,* Antonio Rodríguez-Fernández,* Luis A Jiménez-López,* Vionnet Varela-Pérez*

* Departamento de Trasplantes de Órganos, Hospital General de Veracruz.

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal es la mejor terapia para la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. Nuestro programa inició el 21 de septiembre del 2006. **Objetivo:** Describir la experiencia del programa de trasplante renal de nuestro hospital, enfatizando en la tasa de supervivencia injerto/paciente y los factores que influyen en la misma. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de trasplantes renales realizados en nuestro hospital del 21 de septiembre del 2006 al presente. Se registraron variables sociodemográficas, relacionadas con el trasplante, estatus serológico de citomegalovirus, complicaciones, inducción, inmunosupresión inicial y actual. Se evaluó tasa de rechazo agudo, función renal, número y tipo de infecciones, causas de muerte y pérdida del injerto. La supervivencia del paciente y del injerto no censurada a los años uno, tres y cinco postrasplante fue calculada mediante Kaplan-Meier (log-rango). **Resultados:** Se realizaron 95 trasplantes, 43 de donante vivo y 52 de fallecido. La supervivencia global del paciente fue de 94.7, 85.2 y 77.9% a uno, cinco y 10 años respectivamente. La supervivencia global del injerto fue de 87.2, 59.7 y 43.8% a uno, cinco y 10 años respectivamente. La inmunosupresión inicial, el retraso en la función del injerto y las infecciones disminuyeron la supervivencia global significativamente. A su vez, la hospitalización postrasplante influyó de manera substancial en la supervivencia del injerto de donante fallecido. **Conclusión:** Se debe enfatizar en la profilaxis anti-infecciosa y en el régimen de inmunosupresión para mejorar la supervivencia del injerto en nuestro programa.

Palabras clave: Trasplante renal, supervivencia del paciente, supervivencia del injerto.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplant is the best therapy for most of the patients with end-stage chronic kidney failure. Our program started on September 21 of 2006. **Objective:** To describe the experience of the kidney transplantation program of our hospital, emphasizing in the patient/graft survival rate and factors that influence graft survival. **Material and methods:** Retrospective study of kidney transplants performed in our hospital from September 21 of 2006 to the present. Sociodemographic variables, transplant-related variables, serologic status of citomegalovirus, complications, induction, initial and actual immunosuppression were registered. We evaluated acute rejection, kidney function, number and type of infections, causes of death and graft lost. Patient survival and graft non-censored survival to the first, third and fifth year after the transplant was calculated with Kaplan-Meier (log-rank). **Results:** We performed 95 kidney transplants, 43 living donors and 52 deceased donors. Patient survival at 1, 5 and 10 years was 94.7%, 85.2% and 77.9% respectively. Uncensored graft survival at 1, 5 and 10 years was 87.2%, 59.7% and 43.8% respectively. Delayed graft function, initial immunosuppression, and infections significantly decreased graft survival. Postransplant hospitalizations influenced deceased donor graft survival. **Conclusion:** Directed attention to anti-infective prophylaxis and immunosuppression regimen in order to improve kidney graft survival in our program.

Key words: Kidney transplant, patient survival, graft survival.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es la mejor terapia para la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. Los avances en la inmunosupresión y en el cuidado de los trasplantes en las últimas décadas han mejorado significativamente los resultados del trasplante renal. Actualmente, un régimen de inmunosupresión con un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) junto con micofenolato de mofetil han logrado reducir la incidencia de episodios de rechazo agudo (10%) y aumentado la supervivencia a un año de los injertos ($\geq 90\%$).^{1,2} No obstante, estos avances no han aumentado de manera significativa la supervivencia a largo plazo.³ Las tasas de supervivencia injerto/paciente a nivel mundial pueden ser consultadas en diversas bases de datos.^{4,5}

En México, de acuerdo con la legislación vigente, es obligatorio reportar al Registro Nacional del Centro Nacional de Trasplantes la actividad de trasplantes realizada en el país, tanto en número como en tipo de donante. Sin embargo, este registro no cuenta con datos de seguimiento a largo plazo. Algunos centros de trasplante mexicanos unieron esfuerzos para obtener información importante sobre la demografía, inmunosupresión inicial y la tasa de supervivencia injerto/paciente.⁶ Recientemente, algunos de estos centros desglosaron sus resultados,⁷⁻¹¹ incluyendo los nuestros a cinco años.¹²

El programa de trasplante renal del Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz comenzó el 21 de septiembre del 2006, iniciando con trasplante vivo y con trasplante de donante fallecido en el 2007. El objetivo de este trabajo es describir la experiencia del programa de trasplante renal de nuestro hospital, haciendo énfasis en los resultados a largo plazo, tales como la tasa de supervivencia injerto/paciente y los factores que pueden influir en la supervivencia del injerto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz durante el periodo comprendido del 21 de septiembre del 2006, fecha del primer trasplante, al presente. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes y en caso de tener seguimiento en otro hospital se contactó tanto al paciente como al hospital que lleva su cuidado para obtener la mayor información posible. Se registraron las

siguientes variables sociodemográficas: sexo, edad, índice de masa corporal y diagnóstico de glomerulopatía. Se registraron también las variables relacionadas con el trasplante tales como tipo y tiempo de diálisis pre-trasplante, edad del donante, trasplantes previos y tipo de donante. En el caso de los trasplantes de donante fallecido, se registró el tiempo de espera para la asignación de un órgano, el tiempo de isquemia fría y el retraso en la función del injerto (necesidad de diálisis durante la primera semana postrasplante). Se determinó el riesgo de enfermedad por citomegalovirus (CMV) de acuerdo con el status serológico del donante receptor en alto, intermedio o bajo. Respecto a la inmunosupresión, se documentó el uso de inducción pre trasplante, la inmunosupresión con la cual el paciente fue dado de alta y el último régimen de inmunosupresión. Como parámetros de eficacia del programa se evaluaron los siguientes: tasa de rechazo agudo durante el primer año, función renal evaluada mediante tasa de filtración glomerular calculada mediante fórmula MDRD-4¹³ al año y cinco años postrasplante, supervivencia tanto del paciente como supervivencia no censurada del injerto a los años uno, cinco y 10 postrasplante. Como parámetros de seguridad se evaluaron el número de infecciones incluyendo CMV, hospitalizaciones, así como las causas de muerte del paciente y de pérdidas del injerto.

Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas se presentan en forma de media con desviación estándar, rango para variables continuas y porcentajes para variables categóricas. La supervivencia de paciente e injerto fue calculada mediante Kaplan-Meier con prueba log-rango (Mantel-Cox) para buscar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de todos los injertos y también de acuerdo a su donante (vivo o fallecido). Se realizó una correlación bivariada de Pearson para determinar la asociación de las variables continuas con la pérdida del injerto y una regresión de Cox para obtener los factores de riesgo asociados a la pérdida de injerto en aquellos pacientes cuyo valor de p en la prueba de *log-rank* fuera menor a 0.1 y en aquellos pacientes en quienes existiese una correlación estadísticamente significativa con la pérdida del injerto. La regresión se llevó a cabo en todos los pacientes y de acuerdo con el tipo de trasplante (vivo o fallecido). Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos si el valor de p fue ≤ 0.05 . Se analizaron los datos con el software SPSS 22.0.

RESULTADOS

Pacientes

Del 21 de septiembre del 2006 a la fecha se han realizado 95 trasplantes, 93 trasplantes primarios y dos retrasplantes, siendo en su mayoría hombres en un 65.3% (n = 62). La edad promedio de los pacientes fue de 31.4 ± 12.8 años (10-68 rango) y un índice de masa corporal promedio de $23.6 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ (17.1-34.7 rango). Cuarenta y nueve pacientes (51.6%) tenían etiología desconocida de su falla renal y 21 (22.1%) padecían una glomerulopatía primaria. Diez y seis pacientes (16.8%) fueron trasplantados antes de someterse a alguna terapia de remplazo renal. El 56.8% de los pacientes (n = 54) utilizaban hemodiálisis y un 26.3% (n = 25) diálisis peritoneal. El tiempo promedio de terapia de remplazo renal fue de 22.8 ± 19.6 meses (0-96 rango).

Trasplantes e inmunosupresión

Se realizaron 43 trasplantes de donante vivo (45.3%) y 52 trasplantes de donante fallecido (54.7%). La edad promedio de los donantes fue 34 ± 11.3 años (13-58 rango). El tiempo de espera promedio de los receptores de donante fallecido fue de 12.8 ± 2.8 meses (1-63 rango). El tiempo de isquemia fría en estos trasplantes fue de 14.9 ± 4.5 horas (6-24 rango). Se utilizó inducción pre trasplante en 70 pacientes (78.7%) con basiliximab, excepto en dos pacientes con un segundo trasplante donde la inducción se llevó a cabo con

timoglobulina. De acuerdo con el status serológico del donante receptor, el riesgo de contraer CMV fue alto en un 47.4% (n = 45), seguido de bajo (28.4%, n = 27) e intermedio en 23 pacientes (24.2%).

Se observó una tasa de retraso en función del injerto en los pacientes receptores de donante fallecido de 9.6% (n = 5). El esquema de inmunosupresión inicial más común fue la combinación ciclosporina, micofenolato y prednisona en 78 pacientes (82.1%), seguido de tacrolimus, micofenolato, prednisona en 13 pacientes (13.7%). Durante el seguimiento de los pacientes, el esquema de inmunosupresión actual más común continúa siendo la combinación ciclosporina-micofenolato-prednisona en 34 pacientes (35.8%), seguido de sirolimus-micofenolato-prednisona en 20 pacientes (21.1%).

Resultados de eficacia y seguridad

La tasa de rechazo agudo durante el primer año fue de 7.4% (n = 7). La función renal a los años uno y cinco postrasplante fue de 52.7 ± 18.8 mL/min (17-93 rango) y 58.3 ± 14.8 mL/min (15-86 rango), respectivamente. Se presentaron 14 episodios infecciosos (14.7%). La tasa de enfermedad por CMV fue de 4.2% (n = 4). Veintidós pacientes (23.2%) han tenido por lo menos una hospitalización postrasplante.

La supervivencia global del paciente fue de 94.7% al año uno, 85.2% al año cinco y 77.9% al año 10 postrasplante, respectivamente. La supervivencia no censurada del injerto fue de 87.2, 59.7 y 43.8% a uno, cinco y 10 años respectivamente (*Figura 1*). Las cau-

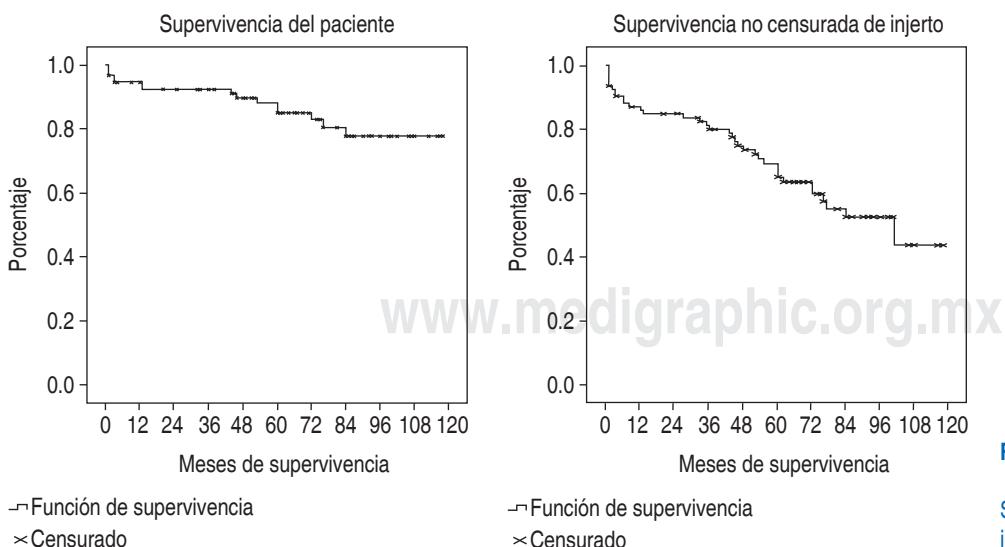


Figura 1.

Supervivencia a 10 años de paciente e injerto.

sas de muerte más frecuentes de los pacientes fueron infecciosa en 7.4% (n = 7) y cardiovascular en 3.2% (n = 3). Las causas más frecuentes de pérdida de injerto fueron rechazo (tanto agudo como crónico) en 12 pacientes (12.6%) e infecciones en 6.3% (n = 6).

Análisis de la supervivencia no censurada de injerto renal

Se evaluaron todas las variables registradas en el estudio como factores asociados con la pérdida de injerto. La presencia de retraso en función del injerto disminuye de forma significativa ($p = 0.03$) la supervivencia global del injerto. De igual forma, la combinación tacrolimus, micofenolato, prednisona presentó una mejor supervivencia de injerto que otras combinaciones ($p = 0.001$) y la presencia de infecciones disminuye la supervivencia del injerto ($p = 0.023$) (*Figura 2*). Algunas otras variables como el tipo de glomerulopatía (primaria) ($p = 0.17$), el tipo de trasplante (donante vivo) ($p = 0.15$), la ausencia de rechazo en los primeros 12 meses ($p = 0.18$) y no presentar enfermedad por CMV ($p = 0.16$) favorecieron una mejor supervivencia del injerto, sin que hayan sido estadísticamente significativas. Así también, existió una correlación positiva en la tasa de filtración glomerular a los 12 meses (coeficiente de correlación 0.335, $p = 0.009$) y a los cinco años (coeficiente de correlación 0.380, $p = 0.015$) y la pérdida de injerto. El análisis de regresión de Cox de todas estas variables no arrojó ninguna estadísticamente significativa como factor de riesgo para pérdida no censurada del injerto.

Análisis de la supervivencia de acuerdo con el tipo de injerto

Cuando la supervivencia fue examinada por el tipo de injerto, la supervivencia no censurada del injerto fue superior en los receptores de donante vivo (88, 79.6 y 57.3% a uno, cinco y 10 años) comparado contra los receptores de donante fallecido (86.5, 57.6 y 48.9% a uno, cinco y 10 años) sin ser estadísticamente significativa ($p = 0.15$) (*Figura 2A*). El análisis de todas las variables registradas en el estudio demostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia media calculada por Kaplan-Meier en los pacientes de trasplante de donante vivo cuando la inmunosupresión inicial consistía en tacrolimus, micofenolato y prednisona (106.6 ± 9.2 meses, IC 95%, 88.5-124.8) contra el resto (81.7 ± 7.2 meses IC 95%, 67.5-96) ($p = 0.0001$) y con la presencia de retraso en función del

injerto (9 ± 3.4 meses, IC 95%, 2.2-15.7) contra aquellos que no lo presentaban (90.9 ± 7.1 meses, IC 95%, 76.9-104.9) ($p = 0.001$). La etiología de la glomerulopatía de tipo poliquística tuvo mejor supervivencia del injerto sin llegar a ser estadísticamente significativa ($p = 0.18$). Cuando el injerto provenía de un donante fallecido, se observaron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a la combinación inicial de inmunosupresión, siendo la combinación ciclosporina-micofenolato-prednisona mejor (72.9 ± 4.9 meses, IC 95%, 63.2-82.6) que el resto (68.8 ± 5.3 meses, IC 95%, 58.3-79.3) ($p = 0.0001$). La presencia de infecciones y hospitalizaciones tiene un impacto estadísticamente negativo en la supervivencia del paciente ($p = 0.04$ y 0.02 respectivamente) (*Figura 3*) y algunas otras variables influyeron en la supervivencia, como el retraso en función del injerto ($p = 0.17$), el rechazo durante el primer año ($p = 0.18$) y la enfermedad por CMV ($p = 0.15$), sin llegar a ser estadísticamente significativas. Existieron correlaciones positivas estadísticamente significativas entre las tasas de filtración glomerular a un año (0.353, $p = 0.032$) y a cinco años (0.52, $p = 0.011$) con la pérdida de injerto.

El análisis de regresión de Cox de las variables con influencia en la supervivencia del injerto proveniente de donante vivo y de donante fallecido no arrojó ninguna estadística significativa como factor de riesgo para pérdida de injerto.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestra experiencia demuestran que a 10 años del inicio de nuestro programa, seguimos siendo un programa que realiza en su mayoría trasplantes de donante fallecido con una baja tasa de rechazo agudo. Hemos identificado que la supervivencia a los 10 años del injerto es inferior a la señalada por la literatura y que las principales causas de esta supervivencia inferior se deben al tipo de trasplante realizado (donante fallecido), a los esquemas de inmunosupresión, al retraso en la función del injerto de manera global y a las infecciones y hospitalizaciones postrasplante.

El régimen inicial de inmunosupresión influye de manera significativa en el resultado del trasplante. El estudio Symphony demostró que el esquema tacrolimus-micofenolato-prednisona tuvo los mejores resultados de eficacia al año postrasplante (rechazo agudo, tasa de filtración glomerular y supervivencia), seguido del esquema ciclosporina en baja dosis, micofenolato y prednisona.² Nosotros encontramos hallazgos simi-

lares a este estudio, donde nuestros mejores esquemas de inmunosupresión con mejor supervivencia fueron los dos planteados por el estudio Symphony en el mismo orden (*Figura 2*).

Nuestra supervivencia a 10 años es motivo de análisis; en el caso de pacientes con un injerto de donante vivo, ésta se encuentra muy similar a la de los centros nacionales;^{4,8,9} sin embargo, nuestra supervivencia en

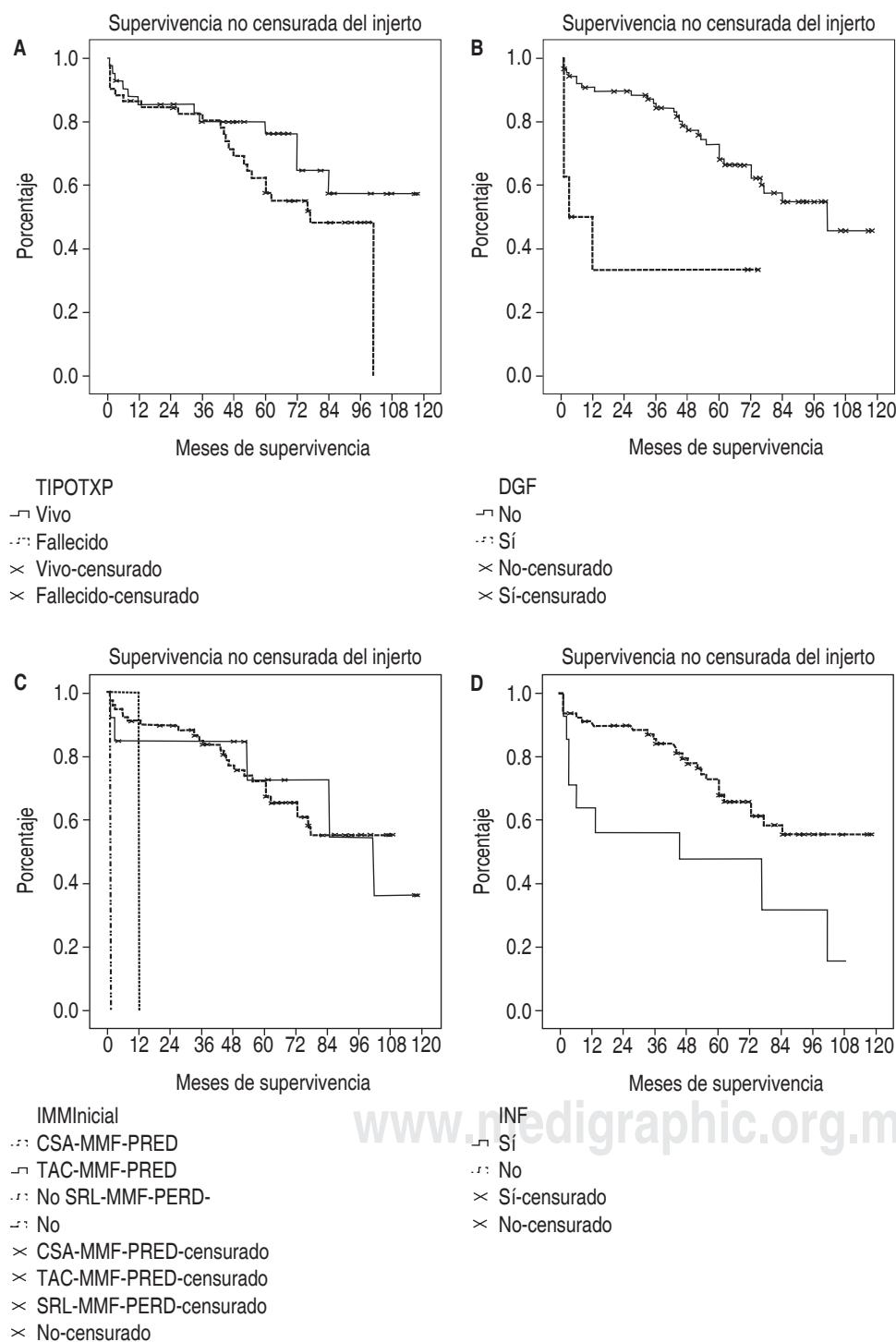


Figura 2.

Análisis de la supervivencia global del injerto. **A.** Tipo de donante (vivo versus fallecido) ($p = 0.15$, n.s.). **B.** Retraso en función del injerto ($p = 0.03$). **C.** Inmunosupresión ($p = 0.001$). **D.** Presencia de infecciones ($p = 0.023$). TIPOTXP: donante; DGF: retraso en función del injerto; TAC: tacrolimus; CSA: ciclosporina; MMF: micofenolato mofetilo; SRL: sirolimus; PRED: prednisona; INF: infecciones.

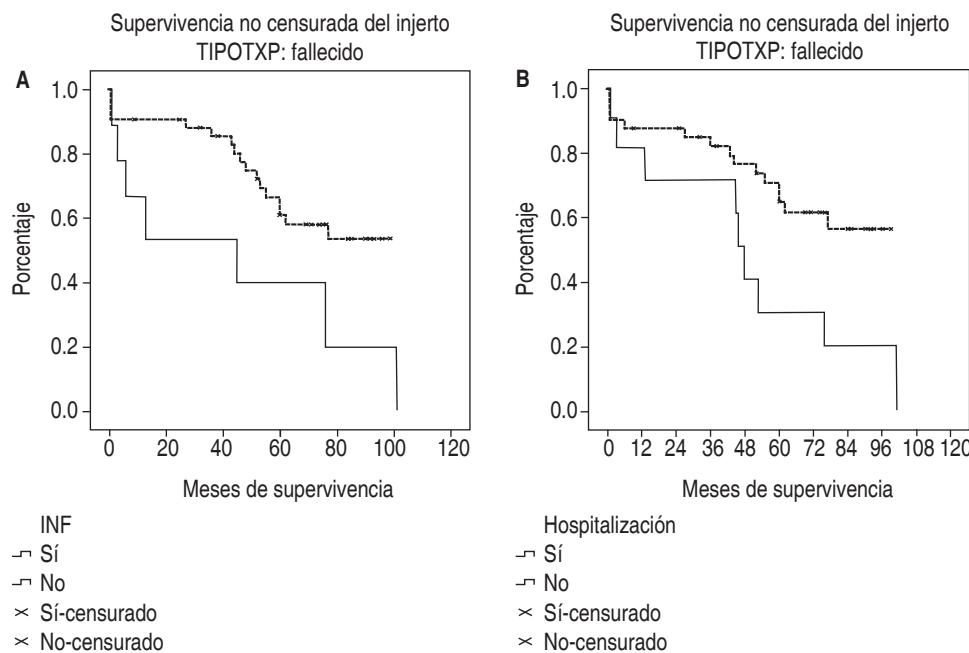


Figura 3.

Análisis de la supervivencia del injerto de donante fallecido. **A.** Infecciones ($p = 0.046$). **B.** Hospitalizaciones TIPOTXP: tipo de donante; INF: infecciones.

pacientes con injerto de donante fallecido es inferior a la registrada en la literatura. El análisis de nuestros resultados a cinco años¹² nos demuestra que se ha ampliado la diferencia de supervivencia de acuerdo con el tipo de donante, siendo mejor *en vivo* que en fallecido y que aún tenemos algunos puntos por afinar. Éstos señalan que el retraso en la función del injerto es un factor determinante en la supervivencia del injerto y probablemente en la aparición de rechazo agudo, tal y como han sugerido algunos especialistas.¹⁴ Otros factores que influyen en esta baja tasa de supervivencia son las infecciones y las hospitalizaciones. Es de notar que éstas son la principal causa de muerte en nuestro centro y que en el análisis de supervivencia tienen un efecto negativo en el injerto. Esto es similar a lo descrito por González-Audiffred y cols. en San Luis Potosí donde la presencia de infecciones se ha asociado con pérdida del injerto.¹¹ Los resultados de este estudio nos obligan a hacer un mejor escrutinio de profilaxis antiinfecciosa pretrasplante y de seguimiento de infecciones en nuestros pacientes. No obstante, existe un riesgo no calculado de patologías infecciosas manifestadas posteriormente al quinto año postrasplante, las cuales son reflejo del nivel sociodemográfico y socioeconómico de la población de nuestro hospital (área de influencia: Veracruz, Oaxaca y Tabasco).

En conclusión, la experiencia de nuestro hospital refleja que es posible tener un programa de trasplante con donante fallecido y esquemas de inmunosupre-

sión vigentes. Debemos hacer énfasis en la profilaxis anti infecciosa y en las infecciones postrasplante para evitar la pérdida a largo plazo de injertos. Otros retos del programa son dar un mayor seguimiento y llevar un control de nuestros pacientes y el abastecimiento de su inmunosupresión, que se sugiere sea con inhibidores de calcineurina.

REFERENCIAS

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000; 342 (9): 605-612.
2. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007; 357 (25): 2562-2575.
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004; 4 (3): 378-383.
4. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2010 Annual Data Report. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation; 2011 [citado 11 de julio de 2012]. Disponible en: http://www.srtr.org/annual_reports/2010/
5. Collaborative Transplant Study. University of Heidelberg, Department of Transplantation Immunology [actualizado 1 de mayo de 2012; citado 11 de julio de 2012]. Disponible en: <http://www.ctstransplant.org/public/graphics/sample.shtml>
6. Noyola-Villalobos HF, Alberu-Gómez J, Gracida C, Morales-Buenrostro LE, Juárez-De la Cruz F, Martínez-Mier G et al.

- FERT results: results of the collaborative retrospective study in renal transplantation in Mexico: 2,586. *Transplantation*. 2010; 90 (2S): 926.
7. Marino-Vázquez LA, Sánchez-Ugarte R, Morales-Buenrostro LE. Trasplante renal: primeros mil trasplantes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en la Ciudad de México. *Rev Invest Clin*. 2011; 63 (Supl. 1): 6-13.
 8. Mancilla-Urrea E, Aburto-Morales S, Kasep-Bahena J, Rodríguez-Castellanos F. Programa de trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. *Rev Invest Clin*. 2011; 63 (Supl. 1): 14-18.
 9. Arellano-Torres EM, Guerrero-González E, Sánchez-Ramírez H, Pérez-Ramírez JL, Sánchez-Martínez C, Martínez-Jiménez JG et al. Trasplante renal. Experiencia en el Hospital Universitario José E. González, UANL, en Monterrey, México. *Rev Invest Clin*. 2011; 63 (Supl. 1): 25-29.
 10. Reyes-Acevedo R, Romo-Franco L, Delgadillo-Castañeda R, Orozco-Lozano I, Melchor-Romo M, Gil-Guzmán E et al. Programa de trasplante renal del centenario Hospital Miguel Hidalgo en Aguascalientes, México. *Rev Invest Clin*. 2011; 63 (Supl. 1): 30-37.
 11. González-Audiffred N, Alfaro-Abúndiz FG, Aranda-Verástegui F, Isordia-Segovia J, Chevaille-Ramos A, Montes-de Oca-Arce JL et al. Experiencia en trasplante renal, de 1999-2011, en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí. *Rev Invest Clin*. 2011; 63 (Supl. 1): 38-43.
 12. Hernández-Jiménez, JD, Hernández-Navarrete LS, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-López LA, Varela-Pérez V, Irigoyen-Castillo A et al. Experiencia a largo plazo del programa de trasplante renal del Hospital Regional de Veracruz, México. *Rev Mex Trasp*. 2012; 1 (1): 15-21.
 13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
 14. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Ho-ang AD et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation*. 2008; 85 (7 Suppl): S3-S9.

Correspondencia:

Dr. Gustavo Martínez-Mier

Corporativo San Gabriel.

Alacio Pérez, Núm. 928, consultorios 313 y 314,

entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre,

Fraccionamiento Zaragoza, 91910, Veracruz, Ver.

Tel: +52(229) 932 7782

Fax: +52(229) 923 2990

Teléfono celular: (044) 229 929 5208

E-mail: martinez.gustavo@transplantver.com.mx o

gmtzmier@hotmail.com