



Trabajo de investigación

Experiencia a largo plazo del programa de trasplante renal del Hospital Regional de Veracruz, México

Jesús D Hernández-Jiménez,* Liliana S Hernández-Navarrete,†
 Antonio Rodríguez-Fernández,§ Luis A Jiménez-López,§
 Vionnet Varela-Pérez,§ Andrés Irigoyen-Castillo,§
 Sandro F Ávila-Pardo,§ Gustavo Martínez-Mier§

* Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

† Universidad Anáhuac México Norte.

§ 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. En el Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz, el Comité de Procuración de Órganos inició sus trabajos el 1 de agosto del 2005 y el programa de trasplante renal el 21 de septiembre del 2006. **Objetivo:** Describir la experiencia del programa de trasplante renal de nuestro hospital, enfatizando en la tasa de sobrevida injerto/paciente. **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 trasplante, estatus serológico de citomegalovirus, complicaciones, inducción e inmunosupresión inicial y actual. Se evaluó la tasa de rechazo agudo, función renal, número y tipo de infecciones, causas de muerte y pérdida del injerto. La sobrevida del paciente y del injerto no censurada al año 1, 3 y 5 postrasplante fue calculada mediante Kaplan-Meier (log-rango). **Resultados:** Se realizaron 79 trasplantes, 35 de donante vivo y 44 de fallecido. La sobrevida global del paciente fue de 94.9, 93.4 y 82.3% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. La sobrevida global del injerto fue de 87.6, 79.7 y 61.5% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Las infecciones disminuyeron la sobrevida global significativamente. **Conclusión:** Es posible tener un programa de trasplante predominantemente de donante fallecido con buenos resultados a corto y

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplant is the best therapy for most of the patients with end-stage chronic kidney failure. In the Regional Hospital of High Specialty of Veracruz, the Organ Procurement Committee began on August 1st of 2005 and the Kidney Transplantation Program 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. **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 79 kidney transplants, 35 of living donor and 44 of deceased donor. The global patient survival at 1, 3 and 5 years was 94.9, 93.4 and 82.3% respectively. The global graft survival non-censored at 1, 3 and 5 years was 87.6, 79.7 y 61.5% respectively. The infections were significative in the decreased global survival. **Conclusion:** It is possible to have a transplantation program predominantly of deceased donor with great results at short and intermediate term, with current immunosup-

mediano plazo, con esquemas de inmunosupresión vigentes; aun así se debe enfatizar en la profilaxis antiinfecciosa.

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

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 sobrevida a un año de los injertos ($\geq 90\%$).^{1,2} No obstante, estos avances no resultaron en un aumento significativo en la sobrevida a largo plazo.³ Las tasas de sobrevida injerto/paciente a nivel mundial pueden ser consultadas en diversas bases de datos.^{4,5}

En México de acuerdo a la legislación vigente, es obligatorio reportar al Registro Nacional del Centro Nacional de Trasplantes la actividad de trasplantes realizados 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 tasa de sobrevida injerto/paciente.⁶ Recientemente, algunos de estos centros desglosaron sus resultados.⁷⁻¹¹

El Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz fue inaugurado el 11 de noviembre de 1952. Actualmente cuenta con 336 camas (244 censables), 13 quirófanos y 16 camas de cuidados intensivos, además del laboratorio de histocompatibilidad, que es externo al hospital. El Comité de Procuración de Órganos del hospital inició actividades el 1 de agosto del 2005 y el programa de trasplante renal inició el 21 de septiembre del 2006. 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 sobrevida injerto/paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital Regional de Alta

pressión therapy, even so we still have to emphasize in the prophylaxis.

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

Especialidad de Veracruz durante el periodo comprendido del 21 de septiembre del 2006, fecha del primer trasplante, al presente año. 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 e índice de masa corporal. Se registraron también las variables relacionadas con el trasplante, tales como tipo y tiempo de diálisis pretrasplante, 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 obtuvo también el status serológico de citomegalovirus (CMV) tanto del donador como del receptor. Se registraron igualmente las complicaciones postoperatorias quirúrgicas del trasplante. Con respecto a la inmunosupresión, se documentó el uso de inducción pretrasplante, 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-4¹² y creatinina sérica al tercer y sexto mes postrasplante; al igual que a los años 1, 3 y 5 postrasplante y sobrevida tanto del paciente como sobrevida no censurada del injerto a los años 1, 3 y 5 postrasplante. Como parámetros de seguridad se evaluaron el número y tipo de infecciones incluyendo citomegalovirus, así como las causas de muerte del paciente y de pérdida 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 sobrevida de paciente e injerto fue calculada mediante Kaplan-Meier con prueba log-rango (Mantel-Cox) para buscar diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida. Los resultados fueron considerados es-

tadísticamente significativos si el valor de $p \leq 0.05$. Los datos fueron analizados utilizando software SPSS 17.0.

RESULTADOS

Pacientes

Del 21 de septiembre del 2006 a la fecha se han realizado 79 trasplantes, 78 trasplantes primarios y un retrasplante, siendo en su mayoría hombres en un 65.8% ($n = 52$). La edad promedio de los pacientes fue de 30.7 ± 12.3 años (16-68 rango) y un índice de masa corporal promedio de $23.2 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ (17.1-33.9 rango). Trece pacientes (16.5%) fueron trasplantados antes de someterse a alguna terapia de remplazo renal. El 57% de los pacientes ($n = 45$) utilizaban hemodiálisis y un 26.6% ($n = 21$) diálisis peritoneal. El tiempo promedio de terapia de remplazo renal fue de 21.3 ± 19.2 meses (1-84 rango). No se obtuvo información completa del estatus serológico de CMV del donador y del receptor en un 60.8% ($n = 48$). En los que sí se tuvo registro, el grupo más común de status serológico de CMV fue D+/R+ en 16 pacientes (20.3%), seguido de D+/R- con 6 pacientes (7.6%), D-/R+ con 5 pacientes (6.3%) y D-/R- con 4 pacientes (5.1%).

Cuadro 1. Esquemas de inmunosupresión utilizados en los pacientes ($n = 79$).

	Inicial	Actual
Csa-MMF-PDN	63 (79.7%)	34 (43%)
Csa-MMF	0 (0%)	1 (1.3%)
Tac-MMF-PDN	12 (15.2%)	6 (7.6%)
SRL-MMF-PDN	1 (1.3%)	21 (26.6%)
EVR-MMF-PDN	0 (0%)	3 (3.8%)
MMF-PDN	0 (0%)	1 (1.3%)

Csa: Ciclosporina, EVR: Everolimus, MMF: Micofenolato mofetilo, Tac: Tacrolimus, SRL: Sirolimus, PDN: Prednisona.

Trasplantes e inmunosupresión

Se realizaron 35 trasplantes de donante vivo (44.3%) y 44 trasplantes de donante fallecido (55.7%). La edad promedio de todos los donantes fue 33.7 ± 11.2 años (13-56). El tiempo de espera promedio de los receptores de donante fallecido fue de 8.8 ± 7 meses (1-38 rango). El tiempo de isquemia fría en estos trasplantes fue de 15 ± 4.9 horas (9-24 rango). Se utilizó inducción pretrasplante en 59 pacientes (74.7%) con basiliximab en todos los casos, excepto en un paciente retrasplantado donde la inducción se llevó a cabo con timoglobulina. Se observó una tasa de retraso en función del injerto en los pacientes receptores de donante fallecido de 9.1% ($n = 4$). Se registraron las siguientes complicaciones postoperatorias quirúrgicas: complicaciones de herida (10.1%, $n = 8$), complicaciones urológicas en un 5% (fuga urinaria y reflujo vesicoureteral en dos pacientes, respectivamente), trombosis arterial, linfocolee y cirugía gastrointestinal de urgencia con un paciente cada uno (1.2%). El esquema de inmunosupresión inicial más común fue la combinación ciclosporina, micofenolato y prednisona en 63 pacientes (79.7%). El cuadro 1 muestra los esquemas de inmunosupresión utilizados al inicio del trasplante y el actual durante su seguimiento.

Resultados de eficacia y seguridad

La tasa de rechazo agudo durante el primer año fue de 8.8% ($n = 7$). La función renal al tercer y sexto mes, además de a los años 1, 3 y 5 se muestra en el cuadro 2. Se presentaron 15 infecciones, siendo las pulmonares las más comunes ($n = 5$). La tasa de enfermedad por CMV fue de 3.7% ($n = 3$) al igual que la enfermedad por BK virus (3.7%, $n = 3$). Las causas de muerte de los pacientes fueron las siguientes: infección en seis pacientes y eventos cardiovasculares en dos pacientes. Las causas de pérdida de injerto fueron: infecciones en seis pacientes (donde se incluye un paciente por CMV), falta de adherencia al

Cuadro 2. Función del injerto renal a 5 años.

	3 meses	6 meses	1 año	3 años	5 años
Creatinina sérica (mg/dL)					
Media ± DE (rango)	1.4 ± 0.6 (0.6-5)	1.3 ± 0.3 (0.8-2.5)	1.4 ± 0.5 (0.7-4)	1.8 ± 0.9 (0.8-6)	1.8 ± 0.8 (1-4)
TFG MDRD-4 (mL/min/1.73 m ²)					
Media ± DE (rango)	61.4 ± 18.4 (14-122)	61.8 ± 17 (30-105)	58.38 ± 15.7 (15-86)	48.8 ± 18.4 (12-85)	46.7 ± 16.6 (17-72)

TFG: Tasa filtración glomerular, MDRD-4: Modification of diet in renal disease, DE: Desviación estándar.

tratamiento en tres pacientes, muerte en tres pacientes, rechazo en tres pacientes, desconocida en dos pacientes y trombosis de injerto en un paciente.

La sobrevida global postrasplante del paciente fue de 94.9% al año 1, 93.4% al año 3 y 82.3% al año 5, respectivamente. La sobrevida global del injerto fue de 87.6, 79.7 y 61.5% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Cuando la sobrevida fue examinada por el tipo de trasplante, la sobrevida postrasplante del paciente fue superior en los receptores de donante vivo (97.1% a los años 1, 3 y 5), comparado contra los receptores de donante fallecido (93.2, 90.5 y 68% durante el primero, tercero y quinto año) ($p = 0.047$). La sobrevida del injerto proveniente de un donante fallecido fue igual al donante vivo al año (87.6%) y superior a los tres años postrasplante (82% fallecido vs 76.2% vivo). Esto cambió a los 5 años (45.3% fallecido vs 76.2% vivo) sin diferencias significativas (Figuras 1A y 1B). Cuando la sobrevida se examinó por tipo de diálisis, los pacientes que se trasplantaron antes de recibir terapia de reemplazo renal tuvieron mejor sobrevida tanto de paciente (100% al año 1 y 3, 87.5% a los 5 años) como de injerto (92.3% al año 1 y 3, 80.8% a los 5 años) comparado contra los pacientes que tenían ya terapia de reemplazo renal, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figuras 2A y 2B). La presencia de infecciones fue un factor significativo en la disminución de la sobreven-

cia tanto de los pacientes como de los injertos, como se exemplifica en la figuras 3A y 3B ($p = 0.01$). Un número importante de pacientes son seguidos en otros hospitales de seguridad social (32.9%, $n = 26$) y 3 pacientes (3.8%) tuvieron pérdida de seguimiento. El resto ($n = 50$, 63.3%) llevan seguimiento en nuestro centro de trasplante.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestra experiencia demuestran que, a diferencia de la gran mayoría del país, nuestro programa realiza mayormente trasplantes de donante fallecido, con una baja tasa de rechazo agudo y en los cuales, al igual que los receptores de donante vivo, hay sobrevida de injerto y de paciente, similares a lo reportado tanto dentro como fuera de nuestro país al año y a los tres años posttrasplante. Hemos identificado que la sobrevida a los cinco años tanto de injerto como de paciente es inferior a la señalada en la literatura y que las infecciones juegan un papel importante en la sobrevida global de nuestro programa. Además, aunque no fue estadísticamente significativo, los pacientes prediálisis tuvieron una mejor sobrevida injerto/paciente comparado contra los pacientes que se encontraban en alguna terapia de reemplazo renal.

El uso de inducción pretrasplante es una de las claves para lograr una baja tasa de rechazo agudo y adecuadas

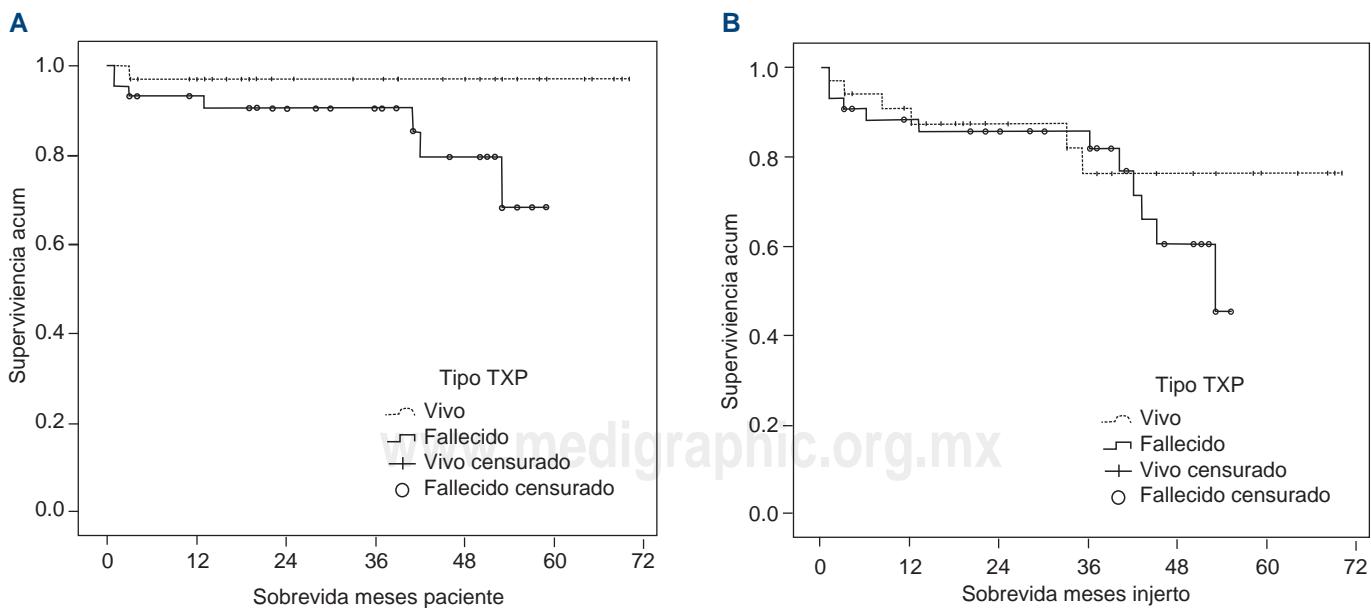


Figura 1. Sobrevida por tipo de donante. A. Sobrevida del paciente ($p = 0.047$). B. Sobrevida no censurada del injerto ($p = ns$).

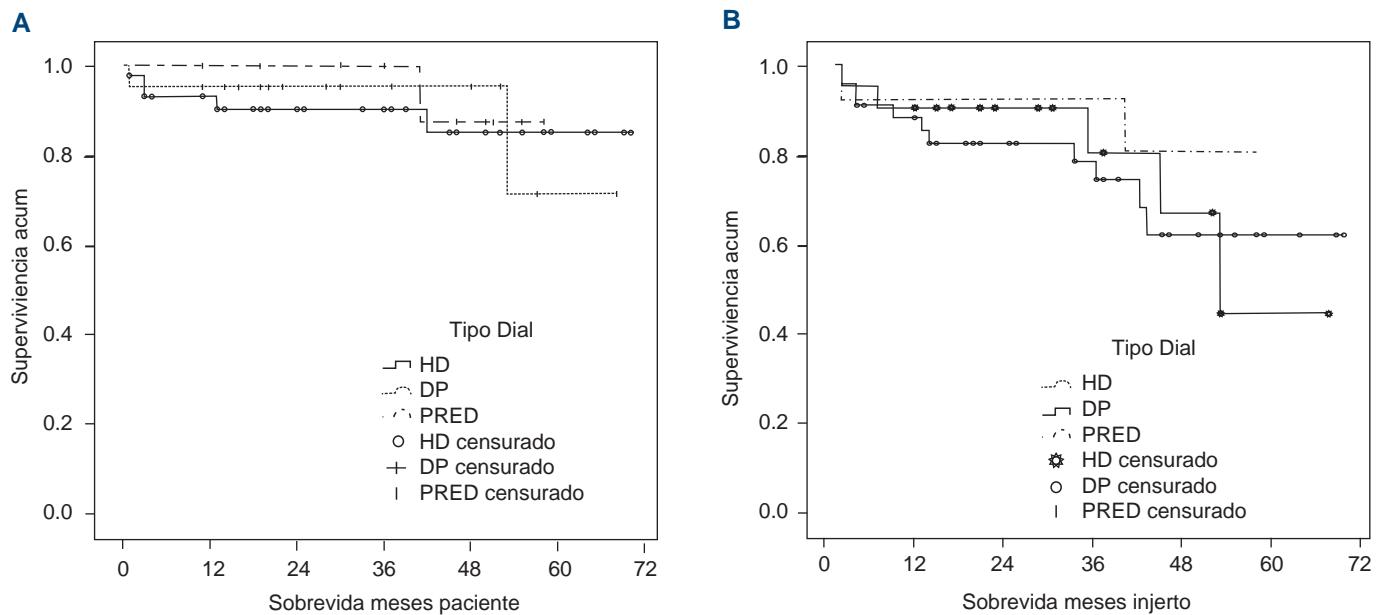


Figura 2. Sobrevida por tipo de diálisis. **A.** Sobrevida del paciente ($p=ns$). **B.** Sobrevida no censurada del injerto ($p = ns$).

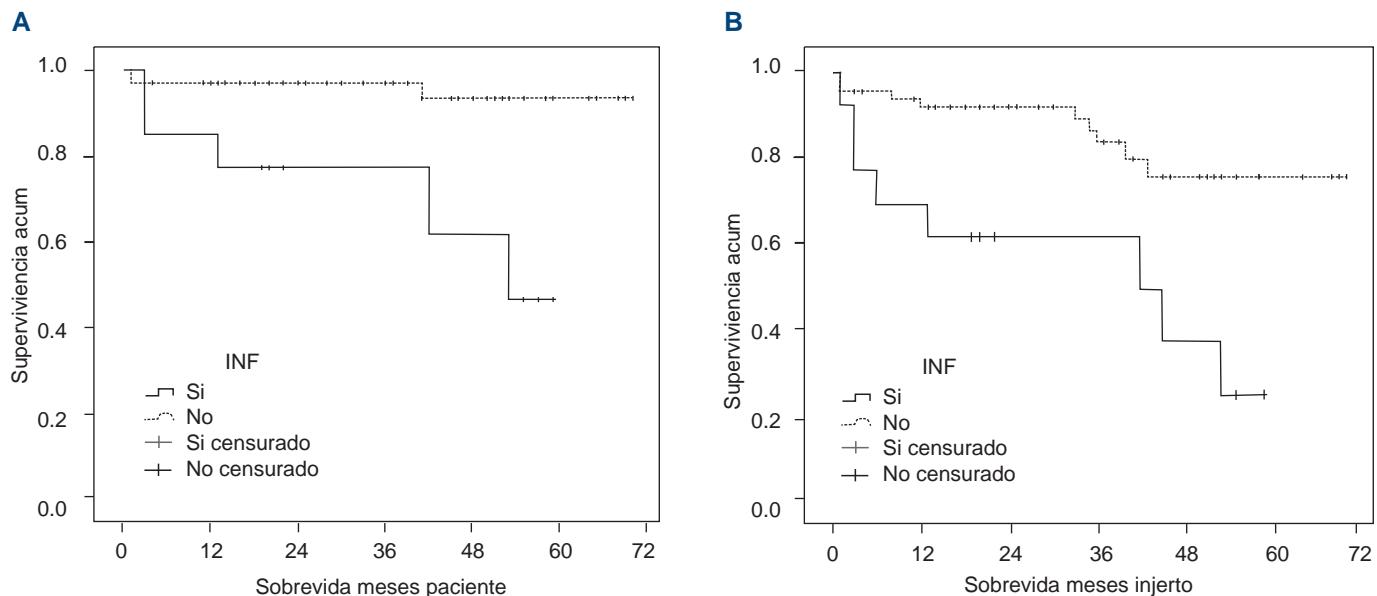


Figura 3. Sobrevida por presencia de infección. **A.** Sobrevida del paciente ($p = 0.001$). **B.** Sobrevida del injerto ($p = 0.001$).

tasas de sobrevida injerto/paciente durante el primer año postrasplante.² Nuestro centro utiliza rutinariamente (74%) inducción en forma superior a otros centros nacionales^{8,10,11} y al estudio FERT;⁶ sin embargo, este último registra resultados de pacientes desde 1997 donde la inducción no era una práctica común en nuestro país. El

régimen inicial de inmunosupresión también influye de manera significativa en el resultado del trasplante. El estudio Symphony demostró que el esquema tacrolimus, micofenolato y prednisona tuvo los mejores resultados de eficacia al año postrasplante (rechazo agudo, tasa de filtración glomerular y sobrevida), seguido del esquema ciclos-

porina a baja dosis, micofenolato y prednisona.² Nosotros hemos decidido adoptar este último esquema basado en ciclosporina y hemos intentado convertir a nuestros pacientes en inhibidores mTOR (everolimus y/o sirolimus) (30.4%, n = 24) como estrategia para evitar la nefropatía crónica del injerto.¹³

Con base en nuestro esquema de inmunosupresión hemos logrado una sobrevida global al año superior al 94% y de injerto al 87%. A nivel nacional, estas cifras son similares a uno de los programas de donante vivo relacionado más importantes en México en actividades clínicas y en la formación de recursos humanos e investigación.⁷ Es importante diferenciar el tipo de donante, dado que nuestro programa hace énfasis en el trasplante con donante fallecido y encontramos que nuestra sobrevida de injerto de donante fallecido es similar y mejor al año y a los tres años, comparada contra hospitales del sector salud orientados a la atención de población abierta y de influencia regional,¹⁰ caso muy parecido a nuestro centro. Como patrón indirecto de comparación, los resultados a un año de sobrevida paciente/injerto de donante fallecido en pacientes hispánicos/latinos descritos por UNOS (United Network for Organ Sharing) en el reporte anual 2010 OPTN/SRTR es de 96 y 93% respectivamente,⁴ similar al 93 y 87.6% paciente/injerto obtenidos en nuestro centro.

Nuestra sobrevida a cinco años es motivo de análisis; en el caso de pacientes con un injerto de donante vivo, ésta se encuentra muy similar al reporte anual 2010 OPTN/SRTR (94% paciente, 85% injerto)⁴ y al Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»⁸ y superior a la de otros centros;^{4,9} sin embargo, nuestra sobrevida en pacientes con injerto de donante fallecido es inferior al registrado en la literatura. Uno de los factores que pueden influir en esta baja tasa de sobrevida son las infecciones. Es de notar que éstas son la principal causa de muerte en nuestro centro y que en el análisis de sobrevida tienen un efecto negativo sobre la misma, tanto en el paciente como en el injerto. Esto es similar a lo descrito por González-Audiffred y cols. en San Luis Potosí, donde la presencia de rechazo agudo e infecciones fue un factor asociado a la pérdida de injerto.¹¹ Otro factor que probablemente pueda influir es el tipo de terapia de reemplazo renal. La mejor sobrevida en nuestro centro es en aquellos pacientes a los cuales se les trasplanta aun cuando no han requerido remplazo renal. Algunos autores favorecen esta teoría¹⁴ y otros han tenido resultados contrarios. Nosotros consideramos que los pacientes predialíticos pueden tener mejores resultados de trasplante dado que no estarán expuestos a las complicaciones propias de la diálisis en decremento de su estado general y los resultados de este estudio nos obligan a hacer un mejor

scrutinio de profilaxis antiinfecciosa pretrasplante en nuestros pacientes por medio del recién creado Servicio de Infectología en nuestro hospital. No obstante, existe un riesgo no calculado de patologías infecciosas manifestadas posteriormente al tercer año postrasplante, las cuales son un 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 predominantemente de donante fallecido con buenos resultados a corto e intermedio plazo, con esquemas de inmunosupresión vigentes. Debemos hacer énfasis en la profilaxis antiinfecciosa para evitar la pérdida a largo plazo de injertos. Otros retos del programa serán un mayor seguimiento y control de nuestros pacientes y el abastecimiento de su inmunosupresión.

Referencias

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, MacIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-612.
2. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 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: 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-jul-2012]. Disponible en: http://www.srtr.org/annual_reports/2010/.
5. Collaborative Transplant Study. University of Heidelberg Department of Transplantation Immunology [actualizado 1-May-2012; citado 11 julio de 2012]. Disponible en: <http://www.ctstransplant.org/public/graphics/sample.shtml>
6. Noyola-Villalobos HF, Alberu-Gómez J, Gracida C et al. FERT Results (Results of the collaborative retrospective study in renal transplantation in Mexico). *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 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 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 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. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-266.
13. Martínez-Mier G, Ávila-Pardo SF, Méndez-Lopez MT, Budar-Fernández LF. Long-term results after conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in renal transplant patients. Clin Transplant 2010; 24 (4): 467-73.
14. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Cheung AK. The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. Am J Kidney Dis 2005; 46 (3): 537-549.
15. Caliskan Y, Yazici H, Gorgulu N et al. Effect of pretransplant dialysis modality on kidney transplantation outcome. Perit Dial Int 2009; 29 (Suppl. 2): S117-S122.

Correspondencia:

Gustavo Martínez-Mier

Corporativo San Gabriel

Alacio Pérez 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