

11230



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

EL IMPACTO DE LA PROTEINURIA AL MES  
POSTRASPLANTE SOBRE LA INCIDENCIA DE RECHAZO  
AGUDO EN EL PRIMER AÑO Y EN LA SOBREVIVENCIA  
DEL INJERTO A 3 Y 5 AÑOS.

T E S I S

QUE PRESENTA  
DR. VLADIMIR ADOLFO MURILLO RODRIGUEZ

PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA  
(NEFROLOGIA)

TUTOR: DR. JAIME HERRERA ACOSTA (†)  
COTUTOR: DR. JUAN PABLO HERRERA FELIX.  
ASESOR: DR. FRANCISCO E. RODRIGUEZ CASTELLANOS



MEXICO D. F.

2005

0350163



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTÁ TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.  
Director de Enseñanza

Dra. Martha Franco Guevara.  
Jefe del Departamento de Nefrología.

Dr. Juan Pablo Herrera Félix.  
Tutor de Tesis.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Vladimir Adolfo  
Murillo Rodríguez

FECHA: 26/SEP/2005

FIRMA:



*A mi padre y madre.*

*Nosotros podemos ver más allá que nuestros antepasados  
no por tener una mejor visión o una mayor estatura,  
si no por que estamos apoyados sobre hombros de gigantes.*

*Gracias.*

## CONTENIDO

|                              |    |
|------------------------------|----|
| I.-INTRODUCCION.....         | 2  |
| II.-OBJETIVOS.....           | 17 |
| III.-MATERIAL Y METODOS..... | 18 |
| IV.-RESULTADOS.....          | 21 |
| V.-DISCUSION.....            | 41 |
| VI.-CONCLUSIONES.....        | 48 |
| VII.-BIBLIOGRAFIA.....       | 49 |

## **I.-INTRODUCCIÓN.**

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Los resultados a corto plazo del trasplante renal han mejorado sustancialmente en los últimos 15 años. La introducción de ciclosporina para la prevención de rechazo agudo y crónico en la década de los años 80 se asoció con un incremento en la supervivencia del injerto a un año. En años recientes, el uso de nuevos inmunosupresores como micofenolato de mofetilo y tacrolimus ha sido asociado con una reducción aún mayor en la incidencia de episodios de rechazo agudo. Sin embargo, no se ha informado una mejora en la supervivencia a largo plazo. (1)

La pérdida del injerto a largo plazo es generalmente secundaria a la entidad conocida como nefropatía crónica del injerto (NCI), otras causas de menor importancia son muerte con injerto funcional y recurrencia de la enfermedad renal primaria (2). Se han descrito varios factores que predisponen al desarrollo de la NCI (3). Los inmunológicos entre los que se puede destacar la menor compatibilidad HLA entre donador y receptor, el porcentaje de positividad para panel reactivo de anticuerpos y la presencia de rechazo agudo clínico o subclínico durante el primer año postrasplante. Los factores no inmunológicos incluyen la edad del donador, enfermedades sistémicas en el donador (diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica), menor masa renal funcional del injerto y uso de inmunosupresores nefrotóxicos.(4)

Un factor importante en el desarrollo de la NCI es la proteinuria de origen glomerular. Este componente incluye ambos mecanismos (inmunológicos y no

inmunológicos). Generalmente, se ha aceptado como un marcador aislado de progresión de daño renal y un buen marcador pronóstico independiente de la función excretora del injerto (2). La cantidad y el tipo de proteínas en la orina permiten inferir el origen del sitio de excreción. Así, la proteinuria compuesta principalmente por albúmina y en rangos mayores se considera de origen glomerular.(2) La proteinuria en menor cuantía y de menor peso molecular se puede atribuir a un origen tubular.(5) Son varios los factores que contribuyen a la aparición de albúmina en la orina, entre ellos se puede mencionar la permeabilidad glomerular selectiva (capacidad glomerular para evitar el paso de macromoléculas del compartimiento sanguíneo al espacio de Bowman), el tamaño glomerular y la carga eléctrica de la membrana basal (2). Así, las moléculas grandes y/o con carga negativa son menos filtradas que moléculas pequeñas y/o con carga positiva (6,7,8). Un ejemplo que ilustra este mecanismo es el trabajo de Gausch y cols, los cuales han reportado que en pacientes con glomérulonefritis membranosa existe un defecto en la selectividad de carga glomerular manifestado por un mayor aclaramiento de sulfato dextran (molécula catiónica) (9). En receptores de trasplante con proteinuria moderada y en rangos nefróticos se ha encontrado el mismo hallazgo independientemente del tipo de donador (vivo o cadavérico), lo que sugiere que el defecto en la selectividad de cargas es la alteración común de la permeabilidad glomerular.(2)

Estos cambios reflejan también un aumento en la prevalencia de grandes poros en la membrana glomerular debido a que habitualmente estas estructuras glomerulares tienden a evitar la filtración completa de moléculas con un radio mayor de 4 nm permitiendo el libre paso de moléculas menores de 2 nm, sin embargo, la albúmina tiene un radio aproximado de 3.6 nm por lo que sin el efecto de las cargas negativas puede ser filtrada en considerables cantidades. Al permitir el paso de macromoléculas (albúmina) por los poros antes descritos, el mismo fenómeno puede provocar paulatinamente el aumento en el diámetro de los mismos poros.(7)



Por otra parte, las proteínas plasmáticas de bajo peso molecular como la  $\beta$ -2 microglobulina y  $\alpha$ -1 microglobulina son libremente filtradas por el glomérulo para ser reabsorbidas más adelante por el túbulo proximal(10). En sujetos normales únicamente pequeñas cantidades de estas proteínas filtradas aparecen en la orina. Su excreción urinaria aumenta cuando la reabsorción tubular de las mismas está alterada, así la medición de proteínas de bajo peso molecular generalmente traduce daño tubular proximal. (10)

#### Proteínas de bajo peso molecular.

Las proteínas se pueden dividir según su peso molecular en alto y bajo. Las de alto peso molecular están constituidas principalmente por albúmina, las de bajo peso por  $\alpha$ -1 microglobulina y  $\beta$ -2 microglobulina (11,12).

La  $\beta$ -2 microglobulina (de un peso molecular de 11,800 Da) es una proteína de cadenas ligeras perteneciente a la clase I del antígeno mayor de histocompatibilidad y  $\alpha$ -1 microglobulina (de 33,000 Da), es una proteína glucosilada sintetizada en el hígado, son las proteínas medidas en la práctica clínica.(1J) La  $\beta$ -2 microglobulina es inestable en el pH urinario (pH < 6) lo que lleva a una infraestimación de la medición real. Es libremente filtrada en los glomerulos y avidamente capturada y catabolizada por el tubo proximal. La  $\alpha$ -1 microglobulina su concentración en suero es muy constante, cerca de la mitad de ella se encuentra unida a IgA en plasma, el resto se encuentra unida a albúmina o circula libremente. La porción libre es filtrada en el glomérulo y reabsorbida en las células tubulares proximales, detectando solo trazas de esta proteína en la orina (13,14,15,16). Por lo anterior mencionado, el nivel urinario de ambas proteínas ha sido asociado con muchas condiciones patológicas que afectan el túbulo proximal, incluyendo toxicidad por aminoglucósidos, nefropatías por metales pesados, nefropatía por medio de contraste y rechazo en el trasplante renal, además también se ha implementado para distinguir entre infecciones de origen en el tracto urinario superior o inferior. Ya que no son un marcador específico de daño tubular renal no se emplean para diferenciar causas de daño renal, sin embargo

cuando existe una causa conocida su medición puede ser empleada para detectar y monitorizar daño(16)

#### *Mecanismo de daño renal por proteinuria.*

La cantidad de proteínas excretadas en la orina es un poderoso marcador de disfunción renal (17). Recientemente, se ha propuesto que la proteinuria *per se* participa en la progresión de la enfermedad renal. La etiología de la proteinuria en pacientes con trasplante renal es diversa y participan varios mecanismos que incluyen daño inmunológico durante las crisis de rechazo del injerto, glomérulo nefritis de novo o recurrente, nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, nefropatía crónica del injerto e infradosis de nefronas entre otros(17). En este sentido, Remuzzi y cols (18) han propuesto varios mecanismos que pueden causar daño renal, principalmente al participar en la generación de daño intersticial. En riñones nativos, la patología intersticial correlaciona mejor con los niveles séricos de creatinina y el pronóstico renal que la extensión de daño glomerular. Hallazgos similares pueden encontrarse en riñones trasplantados(19,20). En un estudio de histomofometría(19) se encontró una buena correlación entre la expansión del compartimiento intersticial con la creatinina sérica en pacientes con falla crónica del injerto. Además, se observó una fuerte correlación entre el grado de infiltrado inflamatorio tubulointersticial y atrofia con el grado de proteinuria. Es de interés resaltar que el infiltrado celular mononuclear intersticial puede ser encontrado frecuentemente en enfermedades proteinúricas de riñones nativos y en receptores de injerto renal. Aunque estos infiltrados parecen ser específicos de un episodio de rechazo tubulointersticial, también han sido descritos en pacientes con proteinuria estable y con lento deterioro de la función excretora del injerto. Varias propuestas han sido mencionadas para explicar como un incremento en el espacio urinario de proteínas puede ejercer efectos quimiotácticos en la región basolateral. Este mecanismo puede deberse a que la sobrecarga de proteínas a las células tubulares proximales aumenta la expresión del gen que codifica para la proteína de quimioatracción de monocitos (MCP-1), y a su vez, la activación de células tubulares renales por infiltración de células T puede amplificar y perpetuar

la respuesta inflamatoria local a través de la producción de quimoquinas.(21). La expresión del gen antes mencionado es desencadenado por la inflamación y ruptura lisosomal de las células epiteliales tubulares que resulta en la contaminación del citoplasma con enzimas lisosomales dañinas. Adicionalmente, algunos componentes del complemento filtrados durante la proteinuria, pueden ser activados en el borde de cepillo del túbulo proximal con la consecuente inserción del complejo de ataque de membrana sobre la membrana celular tubular, seguido por una profunda alteración en el citoesqueleto y citólisis. Este concepto se refuerza con la evidencia del trabajo por Teppo y cols (22) en donde demostraron que la activación del complemento en la superficie de células proximales cultivadas disparan la generación de mediadores proinflamatorios como factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 6. En ese mismo trabajo, los autores especulan sobre la posibilidad de que la reabsorción de factor de necrosis tumoral alfa (como se ha demostrado en la enfermedad membranosa), puede provocar un aumento en la producción de moléculas de adhesión.

La respuesta inmune dependiente del antígeno humano leucocitario (HLA) es otro posible mecanismo de reclutamiento de células mononucleares al espacio intersticial secundario a proteinuria. En contraste al tejido renal normal, las células epiteliales tubulares renales, después del trasplante comúnmente expresan moléculas de clase II de HLA(23). Considerando lo anterior, Deckers y cols (24) demostraron que las células T del receptor son capaces de atacar células epiteliales tubulares que expresan moléculas de clase II de HLA del donador. Otro mecanismo que podría participar es la relación entre proteinuria y el metabolismo tubular de endotelina-1, un poderoso péptido vasoconstrictor (18). En estudios in Vitro, la exposición de células tubulares proximales a una elevada concentración de albúmina induce una elevación dosis dependiente en la síntesis y liberación de endotelina-1. Una excesiva liberación tubular de endotelina-1 puede causar una acumulación de este péptido en el intersticio en donde incrementa el tono de las arteriolas aferente y eferente, provocando una reducción en el aporte sanguíneo a los capilares peritubulares, condicionando isquemia y fibrosis. Además, de lo

anterior, se ha demostrado que la acumulación de endotelina-1 en el intersticio renal puede promover proliferación de fibroblastos intersticiales, depósito de matriz e infiltración de macrófagos activos

Basado en lo anterior, se puede inferir que al capturar proteínas por endocitosis, las células epiteliales del túbulo proximal expresan un fenotipo inflamatorio caracterizado por aumento en la producción de angiotensina II, endotelina I, citoquinas y quimoquinas. La secreción de estos agentes a la luz tubular provoca un proceso inmunológico localizado que estimula a los fibroblastos intersticiales y condiciona transdiferenciación de células epiteliales a fibroblastos promoviendo con ello la generación de fibrosis intersticial (25). Adicionalmente, se sabe (26) que el injerto es particularmente vulnerable a la proteinuria por diferentes razones. Entre las principales destaca el hecho de que las células epiteliales sobrecargadas de proteínas expresan más antígenos MHC-2, lo que resulta en un incremento en la susceptibilidad para provocar una reacción inmune.

Lo anterior ha despertado el interés en determinar si la proteinuria se debe tomar en cuenta solo como un marcador de disfunción del injerto o si ello puede ser un objetivo para intervención terapéutica.

*Proteinuria en el postrasplante inmediato en aloinjerto renal de donador  
cadavérico y vivo.*

El trasplante renal y la isquemia pretrasplante afecta tanto la estructura tubular como glomerular ocasionando la aparición transitoria de proteinuria no selectiva en el periodo postrasplante (27, 28, 29,30). Esta proteinuria es de origen glomerular y persiste en promedio 48 hrs. con una reducción gradual en los 10 días postrasplante (31). Igualmente, en los primeros 3 días postrasplante, se ha observado proteinuria de alto peso molecular en forma transitoria, acompañada de proteinuria de peso molecular bajo durante un tiempo más persistente, pero que finalmente desaparece en los siguientes 10 a 15 días. (31).

La reabsorción de proteínas ocurre en las células epiteliales del túbulo proximal (32). El mecanismo es mejor conocido para albúmina pero es posible que

sea similar para otras proteínas. Así, las proteínas se unen a receptores específicos en la membrana apical de células tubulares proximales y son endocitadas (33). Este mecanismo es regulado por enzimas y sistemas de transporte Na / H acoplados (33,34). Cuando la función tubular esta alterada, la reabsorción puede ser menos eficiente (35,36).

Se ha demostrado en la mayoría de los modelos de experimentación que cuando existe alteración en la función tubular las células en la porción gruesa del túbulo proximal (segmento S3) pierden el borde en cepillo y sufren una extensa necrosis celular, mientras que las células del túbulo proximal de la corteza (S1 y S2) no sufren daño o es mínimo (37-40). Después del trasplante de donador vivo el riñón muestra una función casi normal dentro de pocas horas (41). Por el contrario, en el trasplante de donador cadavérico las estructuras glomerulares y su función son restablecidas en promedio a los 10 días, la disfunción tubular (medida por la excreción urinaria de proteínas de peso molecular bajo) persiste por un periodo mas largo. Lo anterior sugiere que aún en situaciones donde las células del túbulo proximal pueden permanecer histológicamente intactas, su capacidad funcional puede ser seriamente afectada (42).

Adicionalmente a los conceptos arriba mencionados, se ha demostrado que la excreción de proteínas de peso molecular bajo refleja la función del túbulo proximal. Así como que la excreción de este marcador precede la elevación de otros indicadores de disfunción tubular como fosfato, glucosa, aminoácidos o creatinina sérica. Su estimación ha sido recomendada como indicador para la detección de cambios sutiles en la función del túbulo proximal ( 11-12).

Posterior al trasplante, el riñón esta sujeto a rechazo y otros factores deletéreos como los inhibidores de calcineurina. El rechazo agudo es consecuencia de la infiltración de linfocitos estimulados en el intersticio del tejido injertado (43). Este proceso ocasiona daño al tejido conectivo ínter tubular, la membrana basal tubular y el epitelio tubular (44-47). La falta de visualización histológica de necrosis

tubular proximal no descarta la alteración funcional de estas células. Por el contrario, antes de los signos clínicos de rechazo agudo, la capacidad reabsorbitiva de las células tubulares proximales esta deteriorada y se manifiesta como un aumento en la excreción de proteínas de bajo peso molecular (48-51), principalmente la  $\alpha 1$  microglobulina.

El impacto de la isquemia fría sobre la capacidad de reabsorción de células tubulares proximales fue evaluado en un estudio realizado por Teppo y cols (5). En el estudiaron 136 pacientes que recibieron un injerto de donador cadavérico, con un seguimiento de 6 semanas, cuantificaron la excreción urinaria de  $\alpha 1$  microglobulina y la compararon con la incidencia de rechazo agudo. Ocho días después del trasplante, la media de la relación  $\alpha 1$  microglobulina/creatinina urinaria para todos los pacientes fue de  $17.0 \pm 14.8$  mg/mmol, sin diferencia entre los pacientes que presentaron una evolución esperada y los que cursaron ese lapso con un episodio de rechazo ( $16.3 \pm 14$  mg/mmol vs.  $19.3 \pm 15$  mg/mmol, respectivamente), pero alrededor de 60 veces mas alta que en controles sanos ( $0.27 \pm 0.15$  mg/mmol). La correlación entre el tiempo de isquemia fría y la magnitud de excreción de  $\alpha 1$  microglobulina fue significativa ( $r = 0.3465$ ,  $p < 0.001$ ). En la segunda semana, la relación  $\alpha 1$  microglobulina/creatinina urinaria disminuyó 89% en los pacientes con injerto renal estable y 14% en el grupo de pacientes que mas tarde desarrollaron rechazo agudo ( $p < 0.001$ ). Adicionalmente, se demostró un aumento significativo en la excreción de  $\alpha 1$  microglobulina 1 a 4 días antes de la aparición del episodio de rechazo agudo en 15 de los 30 pacientes que presentaron un episodio de rechazo agudo. Al final del seguimiento, la excreción de  $\alpha 1$  microglobulina fue 3 veces mayor en el grupo de pacientes que presentó rechazo y 100 veces mayor que sujetos sanos. Este importante incremento en la excreción de proteínas se explica por varias razones, la principal de ellas es que un episodio de rechazo ocasiona destrucción de las células que normalmente catabolizan proteínas de bajo peso molecular (4-17, 22, 33,35). Igualmente, la liberación de proteínas de otras células tubulares dañadas, saturan

la capacidad de reabsorción tubular ya de por sí sobrecargada y son excretadas en la orina. Así, los autores concluyen que cuando existe una disminución de la relación  $\alpha$ 1 microglobulina/creatinina urinaria en las siguientes 3-4 semanas al trasplante, se puede inferir una recuperación de la función tubular y menor riesgo de presentar un episodio de rechazo agudo.

En el mismo sentido del trabajo anterior, Artz y Dooper han demostrado que en trasplante de donador cadavérico la proteinuria temprana (en los primeros 10 días postrasplante) puede ser resultado de daño por reperfusión/preservación del injerto, hipotermia, isquemia y/o generación de radicales libres durante la reperfusión. La gravedad de este daño es proporcional a la duración de la isquemia (31).

Por otro lado, en el caso del trasplante de donador vivo, en donde el tiempo de isquemia es mucho menor, la reabsorción de litio y fracción excretada de sodio (ambos marcadores de función renal tubular) son prácticamente normales a las 10 hrs. postrasplante de injerto normofuncionantes. Igualmente, la excreción de N-Acetil-[ $\beta$ ] glucosaminidasa, (marcador de daño tubular proximal) disminuye a límites normales en las primeras 8 hrs. posteriores al trasplante. Artz y cols (31) estudiaron la evolución de la proteinuria en el período postrasplante en trasplantes de donador vivo. En un grupo de 10 pacientes se midió la excreción de proteínas de alto peso molecular (albúmina, transferrina e IgG) y proteínas de peso molecular bajo ( $\beta$ 2 micro globulina y  $\alpha$  1 microglobulina) durante los siguientes 5 días al trasplante. Inmediatamente después de la restauración de la circulación, se observó una proteinuria masiva de peso molecular alto no selectiva que disminuyó a valores prácticamente normales en las primeras 24 hrs. postrasplante. Las proteínas de peso molecular bajo (reflejo de daño tubular) permanecieron en cifras anormales hasta el quinto día.



*Proteinuria postrasplante inmediata. Origen del alóinjerto o de nativos?*

Como se mencionó anteriormente, la proteinuria es un marcador diagnóstico y un mecanismo para progresión de falla renal en riñones nativos y trasplantados. La proteinuria después del trasplante es un marcador pronóstico de sobrevida del injerto y del paciente, así como un factor de riesgo independiente para presentar enfermedad cardiovascular. El determinar la fuente de la proteinuria postrasplante (nativos vs. injerto) es fundamental para establecer un abordaje diagnóstico – terapéutico adecuado. La proteinuria del injerto puede desarrollarse en forma temprana debido a retraso en la función del injerto, rechazo agudo, nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, microangiopatía trombótica y recurrencia rápida de enfermedad renal que condicionó el deterioro de la función (p.e. GE F y S)(17). Para determinar el origen de la proteinuria D’Cunha y cols (52) estudiaron prospectivamente 14 receptores de trasplante renal donador vivo con una relación proteinuria/creatinina  $> 0.5$  gr./día, 7 de los cuales habían recibido un injerto renal en forma “preventiva” (sin requerir tratamiento sustitutivo) y otros 7 pacientes que habían permanecido en diálisis pretrasplante con gasto urinario residual. La resolución de proteinuria fue definida como relación proteinuria/creatinuria  $< 0.2$ . La inmunosupresión consistió en tacrolimus, esteroides y mofetil micofenolato. El tratamiento antihipertensivo que pudiera influir en la reducción de proteinuria fue evitado. La creatinina sérica pretrasplante fue de 8.7 mg./dl y su nadir postrasplante fue de 1.4 mg/dl en promedio. La relación proteinuria/creatinuria fue de rangos de 0.5 a 9.2 (media de 2.9) y disminuyó a  $< 0.2$  en los 14 pacientes en un tiempo promedio de 4 semanas. En este estudio se concluyó que en receptores de riñón vivo con función inmediata del injerto, la proteinuria de nativos se resuelve en el período postrasplante temprano (media de 4 semanas). Después de este periodo, la proteinuria no debe de ser atribuida a los riñones nativos si no al injerto. Según este autor el mecanismo subyacente es que



al introducir un injerto con estructuras normales, se tiene la capacidad de abolir la hipertrofia, hiperfiltración y gasto urinario en las nefronas remanentes de riñones nativos, posiblemente por la producción de factores humorales que inhiben la hipertrofia o por la liberación de otros factores que inhiben la hiperfiltración y la producción de orina en los riñones nativos.

*Proteinuria postrasplante mediata ( Primer mes). Efecto en el injerto renal.*

A medida que evoluciona el período postrasplante, incrementa la frecuencia de microalbuminuria o proteinuria. Esto queda manifiesto en el estudio de Halimi et al (53), en donde se examinaron pacientes hipertensos sin proteinuria que recibieron un primer injerto y sin exposición a medicamentos antihipertensivos por el primer mes postrasplante. En un grupo de 75 pacientes, 46 (61%) desarrollaron microalbuminuria, mayor presión sistólica y mayor frecuencia de rechazo agudo, este último en 45.7% vs. 17.2% en el grupo de normoalbuminuricos. Por lo anterior, se puede inferir que la proteinuria puede ser un marcador de menor masa renal que condiciona un fenómeno adaptativo en la nefronas remanentes creando un círculo vicioso de mayor proteinuria y mayor hipertensión, con consecuente incremento en el daño renal.

*Proteinuria postrasplante temprana (3-6 meses). Efecto en injerto renal.*

La proteinuria que se presenta dentro de los primeros 3 meses postrasplante es generalmente asociada a rechazo agudo (54,55). Este concepto se ejemplifica claramente en el estudio de Fernández-Fresnedo(54), quien observó que 12 de 17 pacientes (70%) con proteinuria leve (0.5 a 1 gr. día) presentaron rechazo agudo en este lapso. En el mismo sentido, Fontan y cols (55) establecieron el perfil de riesgo para el desarrollo de proteinuria en los primeros 3 meses después del trasplante renal además de establecer el valor pronóstico de este hallazgo. Para ello, analizaron 560 receptores con trasplante renal de donador cadavérico. La proteinuria a los 3 meses postrasplante se asoció con retraso en la función del

injerto (OR 1.03/día de diálisis), rechazo agudo (OR 1.7 para sensible a esteroides y 6.2 para resistente a esteroides), trasplante renal a receptor hipersensibilizado (OR de 2.5), donador pediátrico (< 5 años) (OR 2.4) o donador mayor de 60 años (OR 3). Una proteinuria mayor de 0.5 gr. por día y persistente (mayor de 6 meses) se asoció fuertemente con menor sobrevida del injerto y del paciente.

Por otro lado, Hohage y cols (56) examinaron 320 pacientes trasplantados entre 1980 y 1990. La frecuencia de proteinuria (0.25 a 1 gr./día) a los 6 meses postrasplante fue de 25.5%. La sobrevida a 5 años del grupo de pacientes sin proteinuria fue de 85.6% en contraposición con 58.9% en el grupo con proteinuria. No se encontró ninguna correlación significativa de la proteinuria con la edad o género del receptor, duración de hemodiálisis, edad del donador, tiempo de isquemia fría o incompatibilidad. Se concluyó que la proteinuria leve a los 6 meses postrasplante predice menor función renal a largo plazo.

*Proteinuria postrasplante tardía (1 año) como indicador de sobrevida del injerto y del paciente*

Se ha establecido anteriormente con toda claridad que la proteinuria es un marcador pronóstico de sobrevida del paciente trasplantado. En este sentido, Roodnat y cols.(57) evaluaron la función del injerto en 722 receptores a un año o mas del trasplante. El RR de falla del injerto fue de 2.03 en pacientes con proteinuria. Se demostró una correlación entre el tipo de enfermedad primaria (glomérulonefritis), historia de hipertensión arterial y presencia de enfermedad sistémica, como diabetes mellitus. El riesgo de muerte fue mayor en el grupo de pacientes con proteinuria (RR 1.98). Este hallazgo fue confirmado por Fernández-Fresnedo y cols (5) quienes demostraron pacientes con proteinuria entre 0.5 a 1 gr./día al primer año postrasplante tuvieron un riesgo relativo de 2.3 para pérdida del injerto, mientras que el grupo de pacientes que presentó proteinuria mayor a un gr/día el riesgo relativo incrementó a 3.4. El riesgo relativo de muerte fue de

2.05 en el grupo de pacientes con proteinuria entre 0.5 a 1 gr./día y de 2.3 en el grupo de pacientes con proteinuria mayor de un gr./día.

#### Magnitud y duración de proteinuria en aloinjerto renal.

Yldz y cols (58) evaluaron la importancia pronostica de la magnitud y tipo de proteinuria postrasplante. Este estudio incluyó 56 pacientes con proteinuria significativa (> 1 gr./día). y creatinina sérica < de 2 Mg./dl. de 514 pacientes trasplantados entre 1983 y 1998 (11%) Se subdividieron según el tiempo de persistencia de la proteinuria en transitoria (<6 meses), y permanente (>6 meses) y de acuerdo a la magnitud en proteinuria masiva (>3.5 gr./día) y no masiva (<3.5 y >1 gr./día). El tiempo medio para la aparición de proteinuria fue de 23.7 meses y no se observó una diferencia significativa entre los grupos. La sobrevida del injerto a los 2 y 5 años, fue de 85 y 80% en el grupo de proteinuria masiva y 95 y 82% en el grupo de proteinuria no masiva. En términos del tipo de proteinuria, la sobrevida del injerto a los 2 y 5 años fue de 70 y 58% en el grupo de proteinuria permanente y 92 y 87% en el grupo de proteinuria transitoria, con significancia estadística (p = 0.02). En este estudio no se observó diferencia significativa entre los grupos mencionados y el antecedente de rechazo agudo (previo a la presencia de proteinuria mayor de 1 gr.). Por lo anterior, se concluyó que la proteinuria no fue un marcador independiente para el desarrollo de rechazo agudo, quizás debido a la definición de proteinuria significativa (mayor de un gr/día).

#### Factores adicionales para el desarrollo de proteinuria en aloinjerto renal.

La nefropatía crónica del injerto es la principal causa de proteinuria en la etapa tardía (mas de 6 meses postrasplante). En fechas recientes, se han descrito otros factores que contribuyen al desarrollo de proteinuria en los pacientes con trasplante renal.(59) Uno de los que ha sido estudiado con mayor detalle es la hipertensión arterial sistémica (HAS),(60) otros incluyen infradosis de nefronas (disparidad de tamaño de riñón / receptor), calidad del injerto y activación

del sistema renina-angiotensina–aldosterona(61). El papel de la hipertensión como mecanismo de proteinuria ha sido reproducido en estudios experimentales, quizá el ejemplo mas claro es el modelo de HAS sensible a sal, en donde el injerto presentó mayor proteinuria y asociada con mas hipertensión glomerular (62) .Uno de los ejemplos mas ilustrativos de lo anterior es el trabajo realizado por el Dr. Herrera-Acosta y cols,(60) quienes demostraron que al usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECAs) en pacientes hipertensos con injerto renal se previno la hiperfiltración glomerular y disminuyó la proteinuria.

La hipótesis propuesta por el Dr. Brenner (63) conocida como “infradosis de nefronas” se refiere a un déficit en el número de glomérulos en relación con la masa corporal del receptor. Este “desequilibrio” predispone al desarrollo de proteinuria, HAS y enfermedad renal progresiva. En este contexto Saran y cols (64) estudiaron a un grupo de 75 donadores de riñón vivos 12 a 31 años después de la nefrectomía. En el 34% de los sujetos de este grupo, la excreción de albúmina urinaria fue mayor de 20 mg/ml, muchos de ellos (76%) eran hipertensos. Otro estudio similar es el publicado por Eberhard y cols (65), en donde realizaron una evaluación a largo plazo de 29 donadores renales. Once años después de la nefrectomía, solo 10% tenían creatinina sérica mayor de 1.3 mg/dl, pero 24% exhibieron micro albuminuria. Este porcentaje fue mas alto que el observado en la población sana pareada por edad (66). El mismo papel de la disminución en el numero de nefronas como un determinante de proteinuria con resultados nocivos a largo plazo también fue demostrado por el grupo Boston (67,68) quienes en experimentos con ratas uninefrectomizadas recibieron alo trasplante renal ortotópico. El riñón remanente normal fue removido o preservado. Si el riñón remanente fue removido se observó un aumento significativo de la proteinuria ( $35\pm 2$  vs.  $7\pm 1$  mg/día) y el índice de gloméruloesclerosis fue significativamente mas alto ( $24 \pm 8$  vs.  $4\pm 1$  %).

Existe también evidencia que muestra que los injertos subóptimos como donadores de edad avanzada, donde existe una menor masa funcional renal, o

donadores con una historia de enfermedad cardiovascular, quienes habitualmente tienen factores de daño endotelial que facilitan algún grado de hiperfiltración glomerular, predispone a los receptores a proteinuria postrasplante (69), aunque esto no ha sido consistentemente encontrado en algunos otros estudios.(70)

Nuestra hipótesis es que la proteinuria temprana ya sea del tipo de albúmina, secundaria a factores asociados para la misma como HAS, disminución de masa renal funcionante o presencia de enfermedad glomerular de novo o recurrente o bien proteinuria de origen tubular relacionado al mismo procedimiento de trasplante, es capaz de provocar un proceso inflamatorio local que a su vez estimularía una respuesta inmunológica local capaz de condicionar por vía indirecta la presencia de rechazo agudo. Por lo tanto, la proteinuria temprana (1er mes postrasplante) podría tener un papel importante como predictor o factor predisponente de rechazo agudo y no únicamente como un marcador del mismo.

## II.-OBJETIVOS

### **Primario:**

- Evaluar si la presencia de proteinuria al primer mes postrasplante predice el desarrollo de rechazo agudo durante el primer año postrasplante.

### **Secundarios:**

- Evaluar si la presencia de rechazo agudo en el primer año modifica la sobrevida del injerto a 3 y 5 años de seguimiento.
- Evaluar si la presencia y persistencia de proteinuria positiva durante el seguimiento antes establecido modifica la sobrevida del injerto y del paciente.

### III.-MATERIAL Y METODOS

#### **Pacientes.**

Se revisaron expedientes de pacientes que recibieron un aloinjerto renal en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" durante el período de enero de 1998 a mayo del 2002. En cada paciente se registró la causa de insuficiencia renal crónica, género, índice de masa corporal, edad de receptor y donador al momento del trasplante, tipo y duración de tratamiento sustitutivo previo al trasplante, tipo de donador renal, compatibilidad de HLA entre donador y receptor. Adicionalmente, se evaluaron otros factores relacionados al procedimiento quirúrgico como tiempo de isquemia fría y realización de biopsia inmediata. Igualmente se evaluó la presencia, duración y causa de retraso en la función del injerto, el número y tipo de episodios de rechazo agudo durante el seguimiento, la presencia de disfunción del injerto, tensión arterial sistólica y diastólica, valores de creatinina sérica, colesterol, triglicéridos y ácido úrico sérico. Todos estos factores fueron medidos en forma basal (pretrasplante) y postrasplante a las semanas 1 y 2, a los meses 1, 3, 6, 12, 18 y 24, así como a los años 3, 4 y 5. En cada uno de los momentos anteriores, se evaluó la presencia de proteinuria.

También se registro el tipo de inmunosupresión, el uso o no de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de receptores AT1 o calcio antagonistas. Se registró el número de meses de seguimiento y el desenlace final del injerto.

#### **Definiciones.**

*Tipo de sustitución.* Modalidad de terapia dialítica (diálisis peritoneal, hemodiálisis o ninguna) que recibió el paciente previo a la realización del trasplante renal.

*Duración del tipo de sustitución.* Cuantificada en meses.

*Donador.* Origen del riñón trasplantado, vivo relacionado, no relacionado o cadavérico.

*Isquemia fría.* Tiempo determinado por el equipo quirúrgico, medido en minutos.

*Función retardada del injerto.* Se determinó cuando no existió una disminución de la creatinina sérica menor de 2 mg/dl en los primeros 5 días postrasplante y /o que requirieran tratamiento sustitutivo con alguna modalidad dialítica. Medido en días.

*Causa de retardo en la función del injerto.* Se registró según lo establecido por los médicos tratantes, siempre y cuando se hubiera confirmado por clínica, estudios de laboratorio o bien por estudios de gabinete.

*Episodio de rechazo agudo.* Solo se consideraron los confirmados por estudio histopatológico. Se registró el número de episodios durante todo el seguimiento.

*Disfunción del injerto.* Cuando existió elevación en los niveles séricos de creatinina > del 25% respecto a la basal y/o oliguria o anuria, siempre y cuando existiera una previa reducción de creatinina sérica menor a 2 Mg./dl en los primeros 5 días postrasplante, además , que esta disfunción no fuera secundario a rechazo agudo .

*Proteinuria.* Se registro el promedio del valor de proteinuria de 2 muestras recolectadas en el primer mes postrasplante,  $\pm 5$  días. En los demás puntos se registró únicamente un valor.

*Desenlace de injerto.* Estado del injerto al final del seguimiento o causa de cese en la función. Se registró según en una de las siguientes variables: funcionante, perdida del injerto, muerte con injerto funcionante o bien si el paciente dejo de acudir a consulta de seguimiento.

## ANALISIS ESTADISTICO

La estadística descriptiva se llevo a cabo mediante promedio y desviación estándar o proporciones según fuera apropiado. Posteriormente se realizó un análisis divariado mediante una prueba de asociación del tipo de coeficiente de correlación por rangos de Spearman. Se efectuó comparación entre grupos mediante prueba t de Student para muestras independientes asumiendo desigualdad de varianza a 2 colas. Para el caso de la comparación de



proporciones se efectuó prueba de  $X^2$  (chi cuadrada) de Pearson. Posteriormente a pesar de una relación evento/parámetro que no fue la ideal (6/1) se efectuó un análisis de multivarianza por regresión logística múltiple condicional. Además se obtuvieron curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier empleando como prueba de comparación entre grupos el Log-Rank. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 10 para windows.

#### IV.-RESULTADOS.

##### Características generales.

Se analizaron retrospectivamente 144 expedientes de pacientes que recibieron un injerto renal en el período comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2002. Se formaron dos grupos de acuerdo a la magnitud de proteinuria al primer mes postrasplante; el grupo I incluyó 31 pacientes con  $\geq 500$  mg/día de proteinuria. El grupo II incluyó 117 pacientes con  $<500$  mg/día de proteinuria. Las características generales de ambos grupos se muestran en el cuadro 1. No se encontró diferencia significativa en la mayoría de los parámetros comparados (peso, talla, edad del receptor, edad del donador, genero, compatibilidad con al menos un HLA, tipo y duración de tratamiento sustitutivo, tiempo de isquemia fría). Sin embargo, al analizar la distribución de la compatibilidad por HLA, Se encontró que dos pacientes en el grupo II compartían dos haplotipos y ninguno en el grupo I; esto fue estadísticamente distinto. En cuanto a la compatibilidad de 1 haplotipo, no hubo diferencia ( $p=0.087$ ). Otro punto importante a resaltar es el mayor tiempo de isquemia fría que se observó en el grupo I (218 min. vs. 146 min.), en este parámetro tampoco se encontró diferencia significativa.

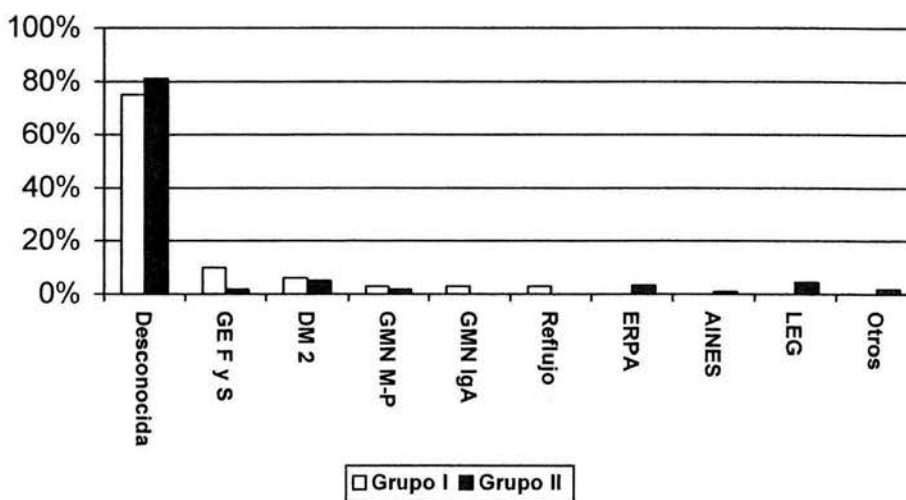
Cuadro 1. Características generales de los grupos.(resultados en medias  $\pm$  DE)

|                                | Grupo I<br>n = 31 | Grupo II<br>n = 117 | p     |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|-------|
| Peso (Kg)                      | 59.1 $\pm$ 13.7   | 59.9 $\pm$ 12.9     | 0.672 |
| Talla (mts)                    | 1.62 $\pm$ 0.08   | 1.60 $\pm$ 0.1      | 0.652 |
| Edad Receptor                  | 29.3 $\pm$ 10.4   | 30.1 $\pm$ 9.9      | 0.369 |
| Edad Donador                   | 34.5 $\pm$ 8.09   | 33.2 $\pm$ 9.1      | 0.448 |
| Genero Femenino #(%)           | 13 (42%)          | 38 (32%)            | 0.519 |
| Compatible 1 HLA #(%)          | 11 (35%)          | 66 (56%)            | 0.087 |
| Compatible 2 HLA #(%)          | 0                 | 2 (1.7%)            | 0.031 |
| Tratamiento sustitutivo #(%)   |                   |                     | 0.405 |
| Diálisis peritoneal            | 9 (29%)           | 28 (23%)            |       |
| Hemodiálisis                   | 22 (71%)          | 89 (77%)            |       |
| Tiempo en tx sustitutivo (mes) | 10.3 $\pm$ 11.6   | 9.7 $\pm$ 8.3       | 0.369 |
| Tiempo isquemia fría (min.)    | 218 $\pm$ 397.2   | 146 $\pm$ 290.7     | 0.278 |

### Causa de insuficiencia renal.

Se analizó la causa de insuficiencia renal crónica sin identificar predominio de alguna entidad en uno de los grupos, es decir, la distribución de patologías fue igual. En ambos grupos, la principal etiología fue desconocida (mayor del 70%), seguido de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. El resto de las causas se muestran en la gráfica 1.

Grafica 1. Distribución de causas en grupo I y II



### Tipo de donador.

En cuanto al tipo de donador, observamos varias diferencias, a destacar el mayor porcentaje de pacientes del grupo I que recibieron aloinjerto de donador vivo no relacionado (52% vs 29% para en grupo II) y por ende el menor porcentaje de aloinjertos de donador vivo relacionado (35% vs 61% para el grupo II, con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.033$  y  $0.032$  respectivamente). El

grupo de donador cadavérico no mostró diferencias. Los resultados se muestran en el cuadro 2.

*Cuadro 2. Diferencias en cuanto al tipo de donador entre los grupo I y II.*

| Variable            | Grupo I<br>N = 31 | Grupo II<br>N = 117 | p     |
|---------------------|-------------------|---------------------|-------|
| Cadavérico          | 4 (13%)           | 12 (10%)            | 0.652 |
| Vivo relacionado    | 11 (35%)          | 71 (61%)            | 0.033 |
| Vivo no relacionado | 16 (52%)          | 34 (29%)            | 0.032 |

*Se informa con números absolutos y su respectivo porcentaje.*

### Biopsia inmediata del injerto.

En la mayoría de los trasplantes en nuestro Instituto, se realiza una biopsia antes de la implantación del injerto. En el período estudiado, se realizó en 80 casos que corresponden al 58%. Este procedimiento se llevó a cabo con mayor frecuencia en el grupo II (56 vs. 45%) pero sin ser diferente estadísticamente ( $p=0.0632$ ). Es importante destacar que este grupo presentó una proporción significativamente mayor de biopsias informadas como normales (81% vs 65%,  $p=0.025$ ). Para el grupo I las patologías encontradas fueron ensanchamiento mesangial con depósitos de IgM, fibrosis intersticial grado II, esclerosis focal y segmentaria, nefroangioesclerosis y hialinosis arteriolar con un caso para cada rubro. Para el grupo 2 la patología mas frecuentemente encontrada fue la fibrosis intersticial grado II, seguido por nefroangioesclerosis y nefropatía por IgA. Los resultados se resumen en el cuadro 3.

*Cuadro 3 Comparación de realización de biopsia inmediata en el injerto entre los grupos I y II, con resultados de las mismas.*

| Variable                                 | Grupo I<br>n=31 | Grupo II<br>n=117 | p     |
|--|-----------------|-------------------|-------|
| Realización de biopsia                   | 14 (45%)        | 66 (56%)          | 0.632 |
| Normal                                   | 9 (65%)         | 54 (81%)          | 0.025 |
| Ensanchamiento mesangio con deposito IgM | 1 (7%)          | 0                 |       |
| Fibrosis intersticial grado II           | 1 (7%)          | 7 (11%)           |       |
| EFyS                                     | 1 (7%)          | 0                 |       |
| Hialinosis arteriolar                    | 1 (7%)          | 0                 |       |
| Nefroangioesclerosis                     | 1 (7%)          | 2 (3%)            |       |
| IgA                                      | 0               | 2 (3%)            |       |
| Cambios mínimos                          | 0               | 1 (1.5%)          |       |

*Los resultados son expresados en numeros absolutos con su respectivo porcentaje.*

*EFyS: Esclerosis Focal y segmentaria. IgA: Nefropatia por IgA*

#### *Función retardada del injerto (FRI)*

La incidencia de FRI fue mayor en el grupo I que en el grupo II (48% vs. 29%) sin diferencia estadística ( $p= 0.196$ ). El tiempo en días para la recuperación de la función renal fue mayor para el grupo I (13.7 vs 8.3 días), en este rubro, la diferencia mostró significancia ( $p = 0.048$ ). La causa mas frecuente de FRI en ambos grupos fue la necrosis tubular aguda (NTA)/estado prerrenal (73% para el grupo I y 62% para el grupo II;  $p= 0.092$ ). En el grupo II se documentó una incidencia mayor de hematoma perirrenal, mientras en el grupo I no existió ningún caso. Las otras causas de función retardada en el injerto se resumen en el cuadro 4.

Cuadro 4. Presencia de retardo en la función del injerto

| Variable                | Grupo I<br>n=31 | Grupo II n=117 | p     |
|-------------------------|-----------------|----------------|-------|
| Incidencia de FRI       | 15/31 (48%)     | 34/117 (29%)   | 0.196 |
| Duración de FRI         | 13.7 días       | 8.3 días       | 0.048 |
| Causa de FRI            |                 |                |       |
| NTA/prerrenal           | 11 (73%)        | 21 (62%)       | 0.092 |
| Fístula uretero-vesical | 3 (20%)         | 5 (15%)        | 0.321 |
| Toxicidad aguda por CyA | 1 (7%)          | 3 (8%)         | 0.865 |
| Hematoma perirrenal     | 0               | 5 (15%)        | <0.05 |

Se informa en números absolutos con su respectivo porcentaje

Incidencia de primer rechazo agudo.

La incidencia de un primer episodio de rechazo agudo durante todo el seguimiento fue mayor en el grupo I (77 vs. 18%  $p = <0.005$ ). La mayoría de ellos (79%) se presentó durante el primer año postrasplante. En este primer año, el porcentaje de pacientes que presentó un primer episodio de rechazo agudo fue muy distinto en ambos grupos, 61% para el grupo I y 2.5% para el grupo II ( $p = <0.005$ ). En el grupo I el tiempo promedio para el primer rechazo durante los 5 años de seguimiento fue de  $39.7 \pm 53.8$  semanas, mientras que cuando se analizó el tiempo promedio para la aparición de el primer rechazo agudo en el primer año postrasplante el promedio fue a las  $19 \pm 24.2$  semanas postrasplante. Mientras que cuando se analizó las mismas características en el grupo II, la aparición promedio del primer rechazo en el seguimiento a 5 años fue a las  $77.1 \pm 52.2$  semanas postrasplante mientras que en el primer año fue a las  $18 \pm 25.3$  semanas postrasplante. La mayoría de eventos de rechazo agudo en el grupo II ocurrieron

en el segundo año postrasplante (52% vs 12% para el grupo I) Los resultados se resumen en el cuadro 5.

*Cuadro 5. Presencia de primer rechazo entre grupo I y grupo II*

| Variable  | Grupo I<br>n=31 | Grupo II<br>n=117 | p      |
|---|-----------------|-------------------|--------|
| # de rechazo (%)  | 24 (77%)        | 21 (18%)          | <0.005 |
| Tiempo promedio en aparición de primer rechazo durante el seguimiento total.(semanas) | 39.7±53.8       | 77±52.2           |        |
| Tiempo promedio en aparición de primer rechazo durante el primer año.(semanas)        | 19±24.2         | 18±25.3           |        |
| Numero de primer rechazo según el año postrasplante(%)                                |                 |                   |        |
| -1er año  | 19 (79%)        | 3 (14%)           | <0.005 |
| -2º año   | 3 (12%)         | 11 (52%)          | <0.005 |
| -3er año  | 2 (9%)          | 4 (19%)           | 0.165  |
| -4º año   | 0               | 1 (5%)            | 0.103  |
| -5º año   | 0               | 2 (10%)           | <0.05  |

*.Los resultados se expresan en medias y valores absolutos con su respectivo porcentaje.*

#### *Incidencia de segundo rechazo agudo.*

En la misma forma, se analizó la incidencia de un segundo rechazo agudo. El número de un segundo episodio de rechazo agudo fue mayor en el grupo I con un porcentaje del 18% vs. 1.7%,  $p= 0.019$ . El tiempo promedio de presentación del segundo episodio de rechazo fue de  $94.4\pm 70.9$  semanas en el grupo I y de  $131.5\pm 64.2$  semanas en el grupo II. Habrá que señalar que en el grupo I existió un evento de segundo rechazo en un paciente en el primer año postrasplante. El resto de los eventos de segundo rechazo agudo ocurrieron después del primer año postrasplante en ambos grupos. No hubo ningún paciente con mas de dos episodios de rechazo. Los resultados se resumen en el cuadro 6.

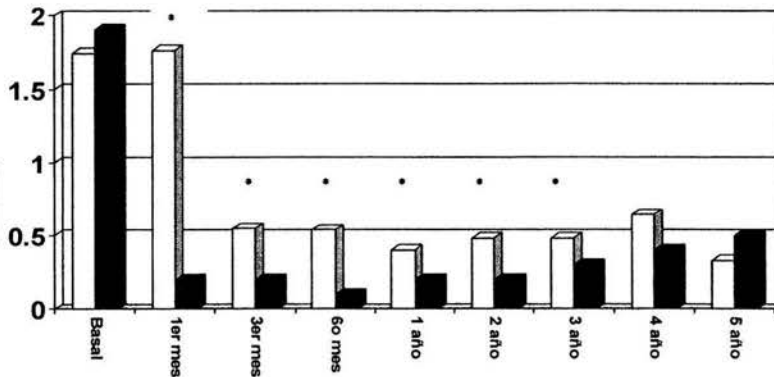
Cuadro 6. Presencia de un segundo rechazo agudo .

| Variable   | Grupo I<br>n=31 | Grupo II<br>n=117 | p     |
|--|-----------------|-------------------|-------|
| # Segundo rechazo agudo(%)   | 4 (18%)         | 2 (1.7%)          | 0.019 |
| Tiempo promedio en que ocurrió durante el seguimiento a 5 años(semnas) | 94.4 ±70.9      | 131.5±64.2        |       |
| # de rechazos según el año postrasplante (%)                           |                 |                   |       |
| 1 año  | 1 (25%)         | 0                 |       |
| 2 año  | 0               | 1 (50%)           |       |
| 3 año  | 2 (50%)         | 0                 |       |
| 4 año  | 0               | 0                 |       |
| 5 año  | 1 (25%)         | 1 (50%)           |       |

Proteinuria en 24 horas.

Cuando se analizó la magnitud de la proteinuria en 24 hrs., se observó una media mayor en el grupo I durante todo el seguimiento, con excepción del 5° año; se demostró diferencia estadística durante todo el seguimiento con excepción del 4° y 5° año postrasplante como se muestra en la gráfica 2.

Grafica 2. Proteinuria de 24 hrs durante el seguimiento a 5 años

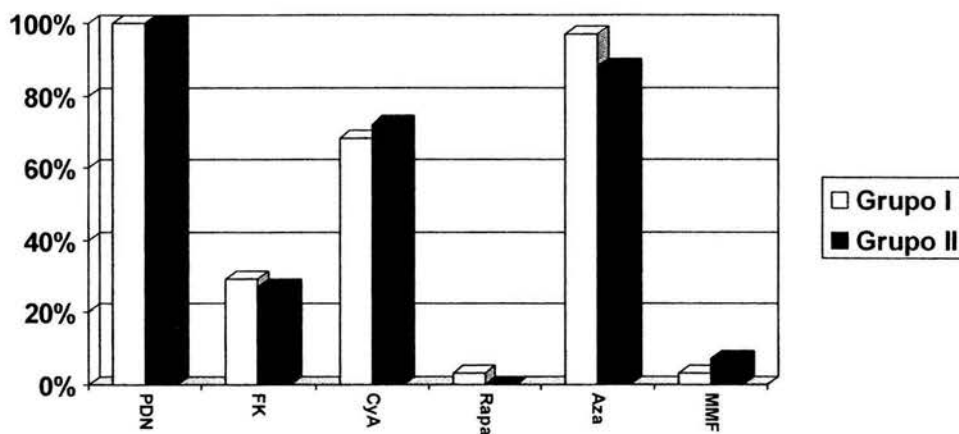


\* p < 0.05 al comparar grupo I y II



### Uso de inmunosupresores.

En la figura 3 se observa la distribución del tipo de inmunosupresión entre ambos grupos. El uso de azatioprina (AZA), ciclosporina (CyA) y prednisona (PDN) fue muy similar en ambos grupos. En grupo I se usó más rapamicina que en el grupo II y en este último se usó más micofenolato de mofetilo (MMF), pero sin existir una diferencia estadísticamente significativa.

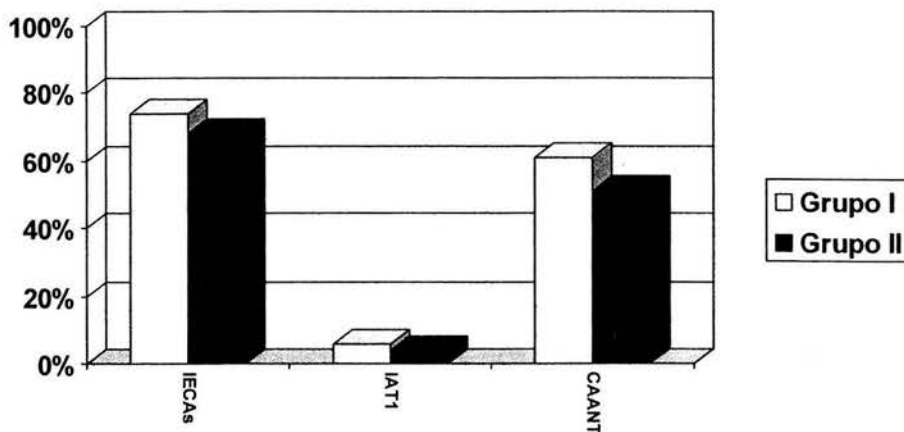


Grafica. 3. Distribución del uso de inmunosupresores entre ambos grupos.

### Uso de antihipertensivos.

En cuanto al uso de antihipertensivos, se observó que en el grupo I se usaron más los 3 tipos analizados, ya sea inhibidores de la enzima de angiotensina (IECAs), inhibidores de receptor de angiotensina tipo I (IAT1), o calcio antagonistas(CAANT), sin embargo, en ningún rubro se demostró significancia estadística . Grafica 4.

Fig. 4. Se muestra la distribución en el uso de antihipertensivos.(%)



Función renal.

El análisis de la creatinina sérica pretrasplante no mostró ninguna diferencia entre los grupos (10.3 vs.10.6 mg/dl). Por el contrario, en la etapa de seguimiento, el nivel de Cr S fue significativamente distinto, mayor en el grupo I, con excepción de los 3 y 5 años como se muestra en la figura 5.

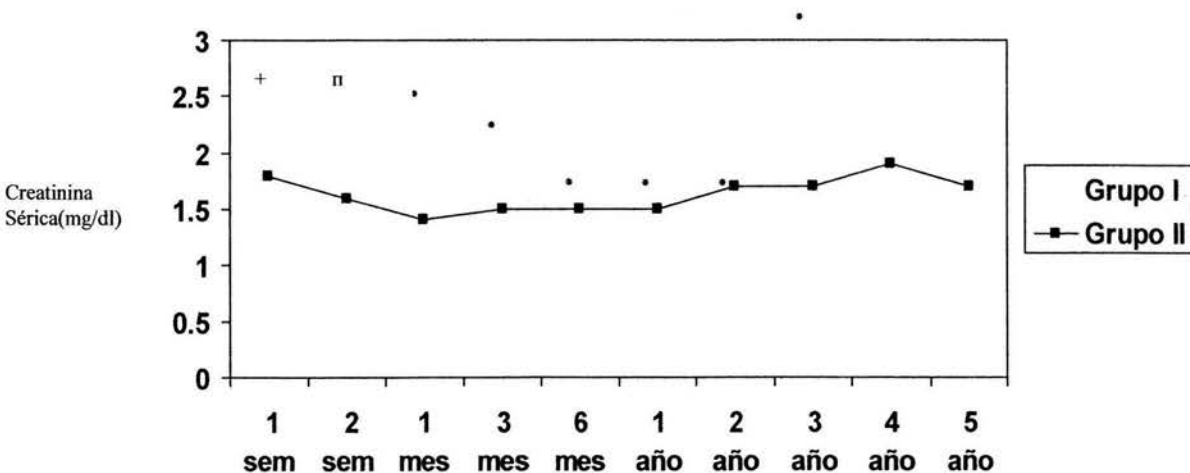


Fig. 5. Se muestra la media de creatinina sérica en grupos I y II en relación a los diferentes puntos de medición durante el seguimiento. \* $p < 0.005$ , n  $p=0.050$ , +  $p=0.040$

### Tensión arterial.

Cuando se analizó la tensión arterial se observó un predominio de cifras mayores en el grupo I en comparación con el grupo II durante todo el seguimiento; esta diferencia fue mas pronunciada durante el primer mes postrasplante, incluso con significancia estadística ( $p= 0.034$ ) como se muestra en el cuadro 7.

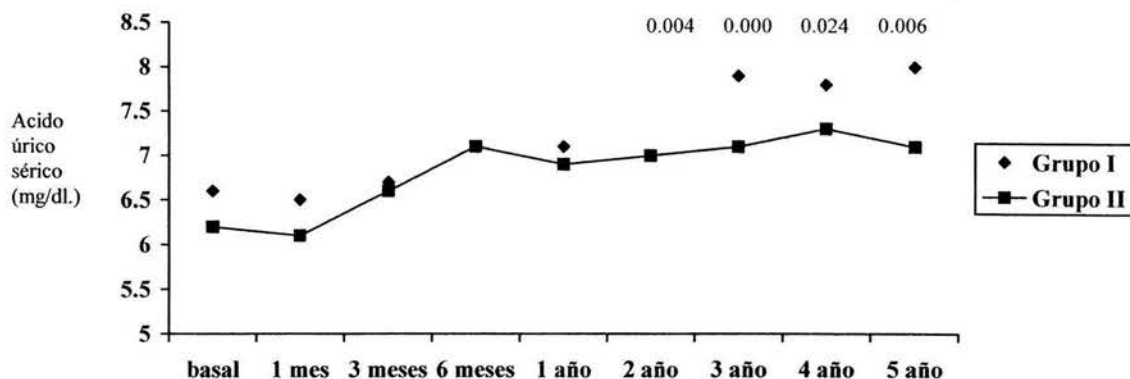
*Cuadro 7. Comparación de la media de TA entre los grupos I y II a diferentes puntos de medición durante el seguimiento a 5 años*

| TA      | Grupo I    | Grupo II   | p     |
|---------|------------|------------|-------|
| Basal   | 138.7/90.7 | 141/91.2   | 0.352 |
| 1ª sem  | 140.7/90.3 | 139/85.9   | 0.061 |
| 2ª sem  | 137.2/87.9 | 134.8/84.1 | 0.562 |
| 1er mes | 142.9/87.1 | 132/86     | 0.034 |
| 3er mes | 128.6/81.8 | 127.4/83.3 | 0.632 |
| 6º mes  | 129.1/82.6 | 128/81     | 0.715 |
| 1 año   | 131.2/83.3 | 128/82.9   | 0.470 |
| 2 año   | 128.3/82.8 | 126.9/80.7 | 0.654 |
| 3 año   | 133.7/83.7 | 128/81     | 0.094 |
| 4 año   | 123.1/79.6 | 126.7/81.6 | 0.498 |
| 5 año   | 134.5/79.6 | 127.6/81.9 | 0.195 |

### Niveles de ácido úrico sérico.

En la grafica 6 se muestran las cifras promedio en la concentración de ácido úrico. En general el valor sérico fue mayor en el grupo I durante todo el seguimiento y alcanzó significancia estadística al segundo, tercero, cuarto y quinto año postrasplante.

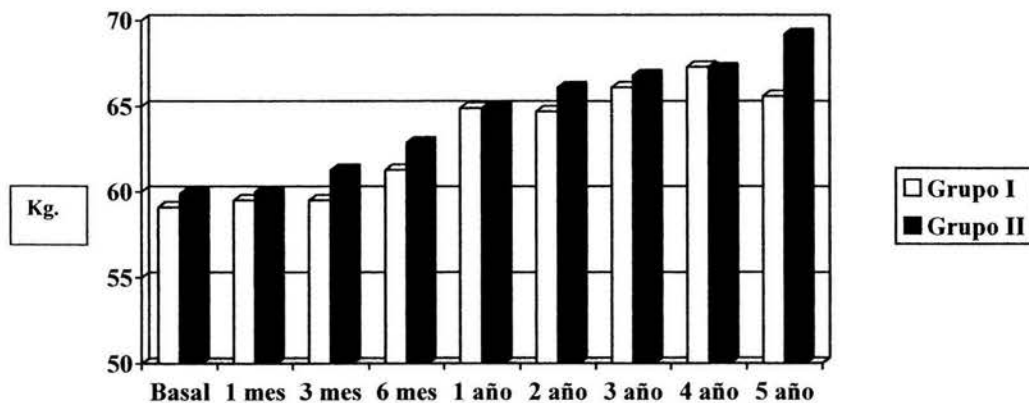
Grafica 6. Comparación entre grupo I y II respecto a la concentración media de ácido úrico.



Peso corporal.

En la grafica 7 se muestra la media del peso en kilogramos durante el seguimiento para ambos grupos. Destaca dramáticamente una ganancia significativa en ambos grupos con cierto predominio en el grupo II durante prácticamente todo el seguimiento. Esto no mostró diferencia significativa durante la duración del seguimiento.

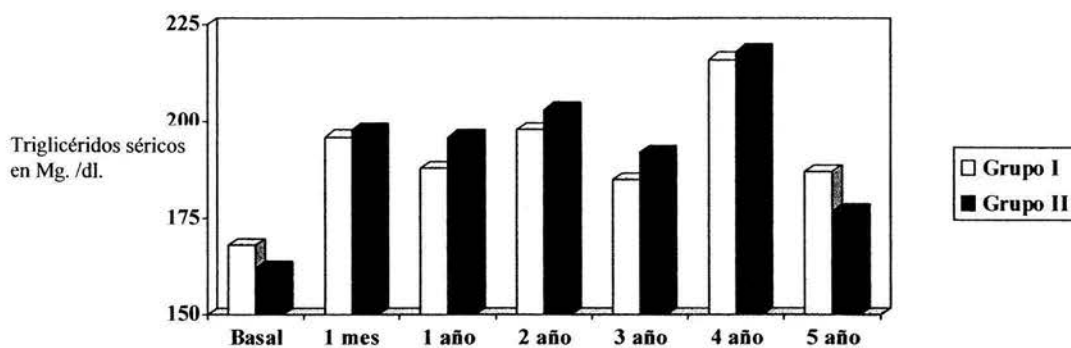
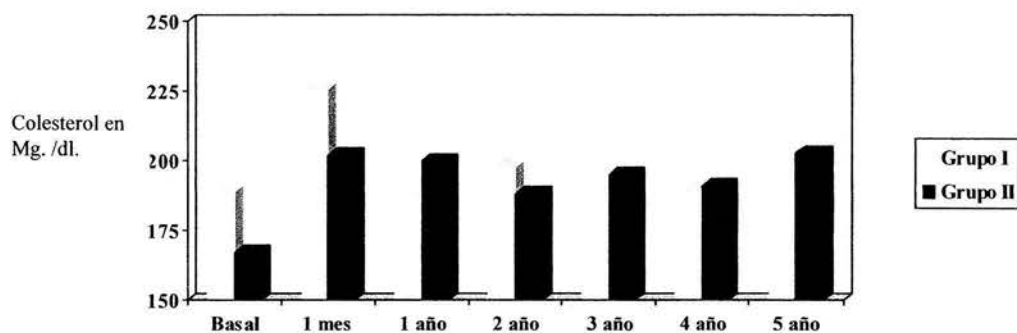
Fig. 7. Comparación de peso entre los grupos I y II



Perfil de lípidos séricos.

En la grafica 8 se muestra la concentración media tanto de colesterol y triglicéridos séricos, el comportamiento fue muy similar entre ambos grupos durante todo el seguimiento y no presentó diferencia alguna durante el mismo.

*Grafica 8. Concentración media de colesterol y triglicéridos, en los grupos I y II*



### Disfunción del injerto.

Se analizó la incidencia de disfunción del injerto durante todo el seguimiento, esta fue ligeramente mayor en el grupo I (65% vs. 55%), el análisis estadístico no mostró diferencia. En ambos grupos las causas más frecuentes fueron la toxicidad por inhibidores de calcineurina (25% en grupo I y 46% en grupo II) y la nefropatía crónica del injerto (20% en grupo I y 31% en grupo II). Los procesos infecciosos fueron más frecuentes en el grupo I, (20% vs 9%). Los resultados se resumen en el cuadro 8.

*Cuadro 8. Presencia de disfunción del injerto con las causas del mismo.*

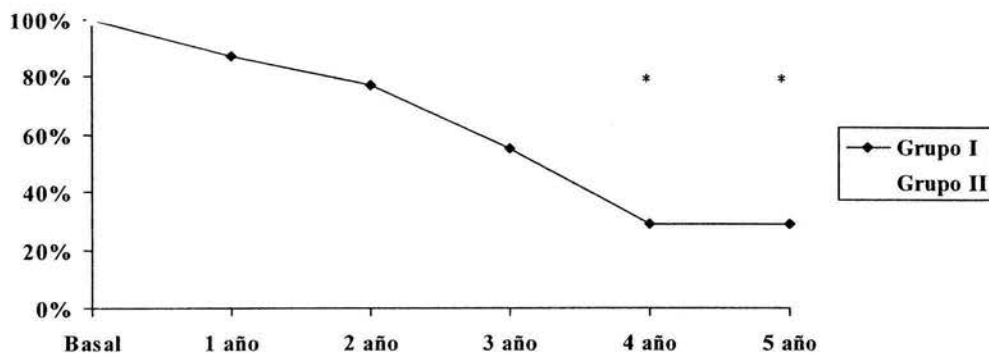
|                          | Grupo I  | Grupo II | P  |
|--------------------------|----------|----------|----|
| Presencia de disfunción  | 20 (65%) | 65 (55%) | NS |
| Causa                    |          |          |    |
| -Toxicidad inhibidor Cal | 5 (25%)  | 30(46%)  | NS |
| -Nefropatía crónica Inj. | 4 (20%)  | 20 (31%) | NS |
| -Proceso infeccioso      | 4 (20%)  | 6 (9%)   | NS |
| -IgA                     | 2 (10%)  | 2 (3%)   | NS |
| -NTA                     | 1 (5%)   | 1 (1.5%) | NS |
| -Fístula Ureterovesical  | 1 (5%)   | 1 (1.5%) | NS |
| -Otros                   | 3 (15%)  | 5 (8%)   | NS |

### Pacientes durante el seguimiento

En la gráfica 9 se muestra el porcentaje de pacientes que del que se logró obtener la información pertinente en los distintos puntos de seguimiento. Como se observa en la gráfica, el grupo I mostró una mayor pérdida de pacientes durante todo el seguimiento, lo anterior mostró diferencia estadística únicamente en los años 4 y 5. Las causas por las que se perdieron los pacientes fueron, como se

muestra mas adelante, perdida del injerto, muerte del paciente con injerto funcionando o bien que el paciente dejara de acudir a su seguimiento.

Grafica 9. Porcentaje de pacientes en seguimiento según el año postrasplante.

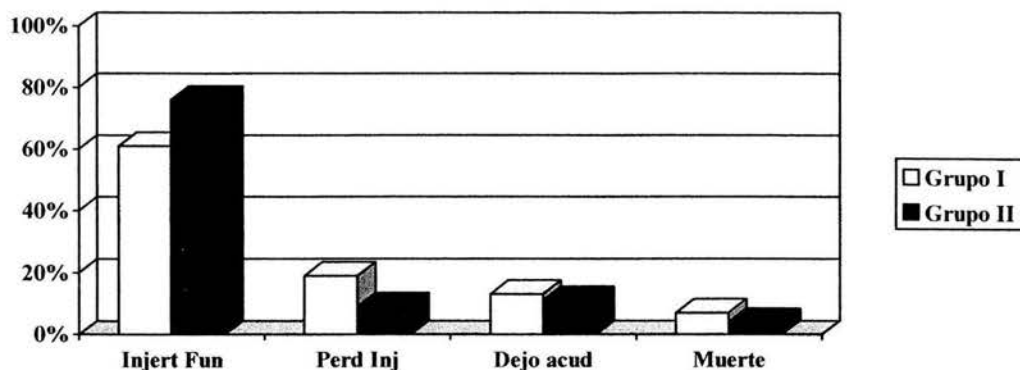


\*:  $p < 0.05$

#### Desenlace del injerto.

Al final del seguimiento, fue mayor el porcentaje de injertos funcionantes en el grupo II, (76% vs. 61%,  $p = 0.115$ ), esta diferencia no fue significativa. En contraparte, se observó un mayor porcentaje de pérdida del injerto en el grupo I (19 vs. 9%,  $p = 0.276$ ), esta diferencia tampoco fue significativa. La incidencia de muerte con injerto funcionando fue ligeramente mayor en el grupo I (7% vs. 4%,  $p = 0.197$ ). En cuanto al rubro de pérdida del paciente en el seguimiento (dejo de acudir) se observó un mismo porcentaje en ambos grupos. Los resultados se resumen en la gráfica 10.

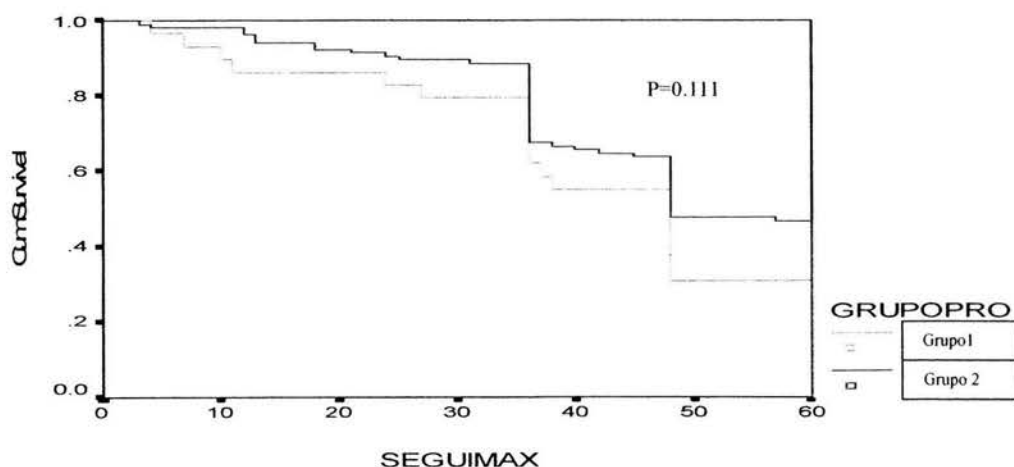
Grafica. 10. Desenlace de el injerto independientemente del tiempo en seguimiento



### ANALISIS DE SOBREVIDA

Para evaluar la supervida, se realizó un análisis de Kaplan Meier, en el grupo I se observó una supervida promedio de 42 meses (IC 95% de 35-45 meses) y una mediana de 48 meses (IC 95% de 41-55 meses). Para el grupo II la media fue de 47 meses (IC 95% de 44-50 meses) con una mediana de 48 meses (IC 95% de 40-50 meses). Al comparar los 2 grupos no existió diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.111$ ), con un Log Rank de 2.53. En la gráfica 11 se muestra la curva de supervida con el método de Kaplan-Meier.

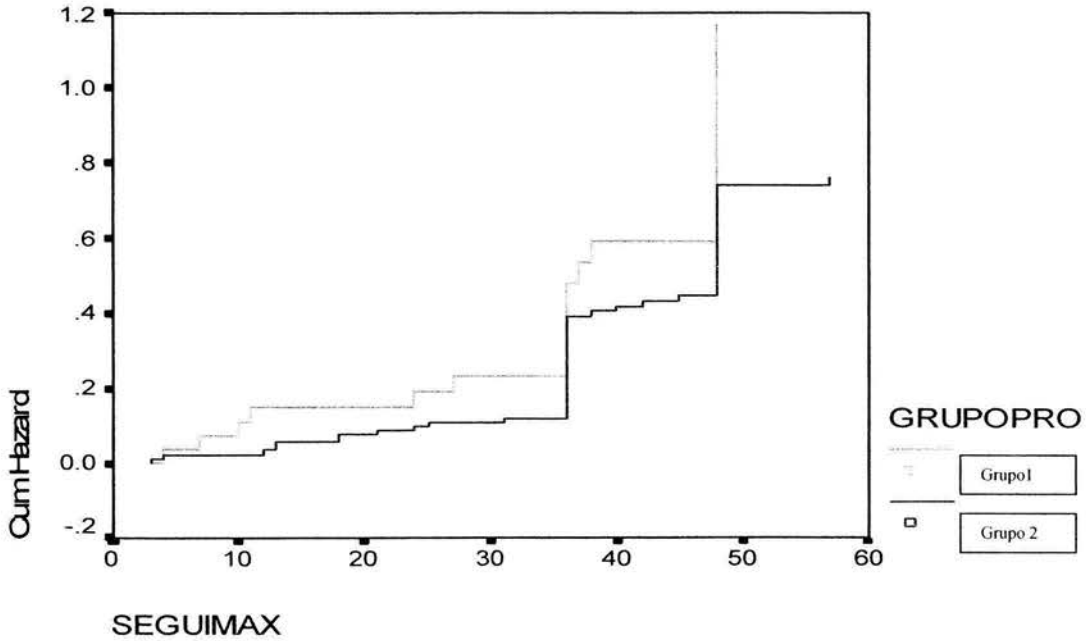
Figura 11. Supervida del injerto según el método de Kaplan Meier





Cuando se analizó el riesgo relativo de pérdida del injerto, se observó que este fue mayor en el grupo I tanto a los 3 y 5 años de seguimiento., como se muestra en la grafica 12. A los 3 años el riesgo relativo de pérdida del injerto fue de 1.48 y de 2.2 en el grupo I, mientras que en el grupo II fue de 1.39 y de 1.79, respectivamente

Figura 12. Riesgo relativo de pérdida del injerto



### ANALISIS DE CORRELACION.

#### Proteinuria $\geq 500$ mg/día al primer mes postrasplante.

Se realizó un análisis bivariado con el método de Spearman para buscar correlación entre las diferentes variables. Las variables que correlacionaron con la presencia de proteinuria  $\geq 500$  mgs/día al primer mes postrasplante (PrU1m),

fueron: incompatibilidad de HLA, función retardada del injerto, mayor tiempo de isquemia fría, creatinina sérica (CrS) en las semanas uno y dos, en el primer mes, y en los años uno, dos, tres y cinco. La mayor correlación fue con presencia de rechazo agudo durante el primer año postrasplante. ( $r=0.490$ ,  $p<0.005$ ). Los datos se detallan en el cuadro 9.

*Cuadro 9. Correlación de variables analizadas con presencia de proteinuria al primer mes postrasplante.*

| <b>Variable</b>   | <b>r</b>    | <b>p</b>     |
|---|-------------|--------------|
| <b>Incompatibilidad HLA</b>                                 | <b>.190</b> | <b>0.021</b> |
| <b>Función retardada de injerto</b>                         | <b>.234</b> | <b>0.004</b> |
| <b>Tiempo de isquemia fría</b>                              | <b>.181</b> | <b>0.028</b> |
| <b>CrS 1er Semana</b>                                       | <b>.272</b> | <b>0.001</b> |
| <b>CrS 2ª semana</b>  | <b>.292</b> | <b>0.000</b> |
| <b>CrS 1er mes</b>  | <b>.285</b> | <b>0.001</b> |
| <b>CrS 1er año.</b>   | <b>.207</b> | <b>0.013</b> |
| <b>CrS 2º año</b>   | <b>.237</b> | <b>0.006</b> |
| <b>CrS 3er año</b>  | <b>.254</b> | <b>0.004</b> |
| <b>CrS 5º año</b>   | <b>.238</b> | <b>0.049</b> |
| <b>Presencia de rechazo agudo<br/>1er año postrasplante</b> | <b>.490</b> | <b>0.000</b> |

*Primer episodio de rechazo agudo.*

Cuando se analizó la correlación de las distintas variables con la presencia de primer rechazo agudo se encontró a la CrS en los años dos, tres y cinco, la proteinuria al mes y la presencia de un segundo rechazo agudo como las de mayor significancia estadística. La mayor correlación se presentó con la proteinuria al mes ( $r=0.490$ ). Los resultados se resumen en el cuadro 10.

Cuadro 10. Correlación de variables analizadas con presencia de primer rechazo agudo

| Variable  | r    | p     |
|---|------|-------|
| Edad donador  | .162 | 0.049 |
| CrS a 2 años  | .237 | 0.006 |
| CrS a 3 años  | .340 | 0.000 |
| CrS a 5 años  | .405 | 0.001 |
| PrU1m   | .490 | 0.000 |
| Presencia de 2° rechazo agudo durante todo el seguimiento | .316 | 0.000 |

Creatinina sérica al mes postrasplante.

La creatinina sérica al primer mes postrasplante tuvo una correlación significativa con la CrS a las semanas uno y dos, y con los años uno, dos, tres y cinco. Aunque con menor poder de asociación, también existió correlación con la TA sistólica en las semanas uno y dos y en el primer mes postrasplante. En la misma forma, se documentó una asociación con TA diastólica a la 1ª y segunda semana, además de la proteinuria al mes, la función retardada del injerto y con el tiempo de isquemia fría. Los resultados se detallan en el cuadro 11.

Cuadro 11. Correlación de variables analizadas con creatinina sérica al primer mes postrasplante.

| Variable                    | r    | p      |
|-----------------------------|------|--------|
| F.R.I.                      | .382 | <0.005 |
| Tiempo de isquemia fría     | .287 | <0.005 |
| Cr S a la 1er sem           | .579 | <0.005 |
| Cr S a la 2ª sem            | .749 | <0.005 |
| Cr S al 1er año             | .626 | <0.005 |
| Cr S al 2º año              | .500 | <0.005 |
| Cr S al 3er año             | .505 | <0.005 |
| Cr S al 5º año              | .563 | <0.005 |
| TA sistólica 1ª semana      | .260 | 0.016  |
| TA diastólica 1ª semana     | .220 | 0.008  |
| TA sistólica 2ª semana      | .332 | <0.005 |
| TA diastólica a la 2 semana | .258 | 0.002  |
| TA sistólica al primer mes  | .217 | 0.008  |
| Pr U 1 mes postrasplante    | .285 | <0.005 |

### Tensión arterial en el primer mes postrasplante.

En este rubro la variables que presentaron mayor correlación fueron la CrS al primer mes ( $r=0.230$ ,  $p =0.005$ ), TA diastolica a la primera( $r=.252$ , $p=0.002$ ) y segunda semana postrasplante ( $r=.242$ , $p= 0.003$ ), TA sistólica a la segunda semana postrasplante ( $r=.320$ , $p < 0.005$ ) y el uso de IECAs( $r=.311$ , $p<0.005$ ). Los resultados completos se resumen en el cuadro 12.

Cuadro 12. Correlación de variables analizadas con presión arterial sistólica y diastólica al primer mes postrasplante.

| <b>Variable</b>                | <b>r</b>     | <b>p</b>         |
|--------------------------------|--------------|------------------|
| <b>Edad receptor</b>           | <b>0.182</b> | <b>0.016</b>     |
| <b>Cr S 1er mes</b>            | <b>0.230</b> | <b>&lt;0.005</b> |
| <b>Cr S 2 años</b>             | <b>0.186</b> | <b>0.031</b>     |
| <b>TA sistólica 1ª semana</b>  | <b>0.186</b> | <b>0.030</b>     |
| <b>TA diastólica 1ª semana</b> | <b>0.252</b> | <b>&lt;0.005</b> |
| <b>TA sistólica 2ª semana</b>  | <b>0.320</b> | <b>&lt;0.005</b> |
| <b>TA diastólica 2ª semana</b> | <b>0.242</b> | <b>&lt;0.005</b> |
| <b>Uso de IECAs</b>            | <b>0.311</b> | <b>&lt;0.005</b> |
| <b>Uso de IAT1</b>             | <b>0.170</b> | <b>0.040</b>     |
| <b>Peso 1er mes</b>            | <b>0.196</b> | <b>0.017</b>     |

### FUNCION RETARDA EN EL INJERTO.

Por ultimo, la FRI correlacionó significativamente con el tiempo de isquemia fría, la creatinina sérica a la primera y segunda semana, al primer mes y al primero y quinto año postrasplante, TA sistólica y diastólica en las semanas uno y dos y la proteinuria al mes. El resto de los datos se muestran en el cuadro 13.

Cuadro 13. Correlación de variables analizadas con función retardada en el injerto.

| Variable                | r.   | p      |
|-------------------------|------|--------|
| Edad donador            | .273 | <0.005 |
| Tiempo de isquemia fría | .411 | <0.005 |
| Cr S 1ª semana          | .749 | <0.005 |
| Cr S 2ª semana          | .629 | <0.005 |
| Cr S 1er mes            | .382 | <0.005 |
| Cr S 1er año            | .239 | <0.005 |
| Cr S 5º año             | .401 | <0.005 |
| TA sistólica 1ª semana  | .338 | 0.006  |
| TA diastolita 1ª semana | .332 | <0.005 |
| TA sistólica 2ª semana  | .301 | <0.005 |
| TA diastolita 2ª semana | .184 | 0.026  |
| Peso 1er mes            | .162 | 0.049  |
| PrU1m                   | .234 | <0.005 |
| Uso de IECAs            | .171 | 0.038  |

#### Rechazo agudo en el primer año.

Cuando se analizó el número total de rechazos agudos en el primer año existió una correlación significativa con la cifra de creatinina sérica al año postrasplante ( $r= 0.519$ ,  $p<0.005$ ) y con la proteinuria al mes ( $r= 0.515$ ,  $p<0.005$ ).

#### ANALISIS MULTIVARIADO.

Cuando se realizó un análisis multivariado de factores que pudieran contribuir a la presencia de rechazo agudo al primer año postrasplante (incluyendo incompatibilidad a HLA, tiempo de isquemia fría, presencia de retardo en la función del injerto, género, edad del donador, género, y proteinuria mayor de 500 mg/dl al primer mes postrasplante) se encontró que la proteinuria representaba un riesgo relativo de 1.3 (con IC del 95% de 0.99 a 1.89), los otros factores mencionados no alcanzaron significancia estadística.

## V.-DISCUSION.-

Dentro de los marcadores para el diagnóstico clínico de rechazo agudo en el aló-injerto renal se encuentran: una elevación mayor del 25% de la creatinina sérica considerada como basal, la presencia de febrícula, leucocitosis, dolor en el área del injerto, así como un sedimento urinario con eritrocitos y/o leucocitos asociados a proteinuria o persistencia de proteinuria de bajo peso molecular (71). Esta última sobre todo en la fase inmediata postrasplante.

En nuestro medio el marcador que mas comúnmente utilizamos es la elevación > 25% de creatinina sérica de la cifra basal, aunque se ha demostrado que puede existir rechazo agudo sin observarse una elevación de creatinina. Al respecto, algunos estudios han documentado la elevación de proteínas de bajo peso molecular días previos a la elevación de creatinina sérica, por lo que dichas proteínas se han sugerido como un marcador temprano de rechazo agudo. (52,55). El inconveniente de este marcador es que para que tenga un valor predictivo debe cuantificarse en forma seriada. La repercusión de hacer el diagnóstico y tratamiento oportuno de un rechazo agudo o un rechazo subclínico es esencial en la sobrevida del injerto. Recientemente Nankivell y cols. (72) han revisado extensamente el tema haciendo énfasis en que el tratamiento oportuno del rechazo mejora la sobrevida del injerto

### ***Rechazo agudo***

En este estudio se observo un mayor porcentaje de rechazo agudo en el primer año postrasplante en el grupo I (tabla 5) con una correlación significativa entre la proteinuria al primer mes postrasplante y la presencia del primer rechazo ( $r=0.490$  con  $p$  de  $0.000$ ). En cuanto a la incidencia de un segundo rechazo en esta misma población de pacientes, se observó una mayor incidencia también en el grupo I ( $18\%$  vs.  $1.7$ ,  $p = 0.019$ ); el cual tuvo una correlación con el primer episodio de rechazo ( $r=.319$ ,  $p = 0.000$ ). Nuestros resultados son similares a los de Halimi y cols (53); esos autores evaluaron 75 pacientes hipertensos sin proteinuria que recibieron un primer injerto, los pacientes no recibieron tratamiento antihipertensivo. De los 75 pacientes, 46 tuvieron microalbuminuria asociada a una

elevación de la presión arterial sistólica y mayor frecuencia de rechazo agudo (45.7 vs. 17.2% de pacientes transplantados sin albuminuria). A este respecto, Fernández-Fresnedo y cols demostraron que la asociación entre proteinuria temprana y rechazo agudo durante los primeros 3 meses postrasplante es muy relevante; en efecto en su grupo de pacientes 12 de 17 (70%) con proteinuria moderada (0.5 a 1 gr. /24 hrs.) presentaron rechazo agudo durante dicho periodo (54).

### ***Factores precipitantes de proteinuria.***

Una vez que se ha establecido la importancia de la proteinuria como marcador pronóstico de rechazo, es fundamental investigar la etiología o los factores que pueden precipitar su aparición. De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio, los factores que se asociaron con la presencia de proteinuria mayor de 500 Mg. /día el primer mes postrasplante (grupo I) fueron: una mayor frecuencia de función retardada en el injerto, un mayor porcentaje de biopsias inmediatas anormales, y una mayor elevación de la presión arterial al primer mes postrasplante. A continuación discutiremos cada uno de estos factores.

En relación a la presencia de función retardada del injerto, este factor se asoció con un mayor tiempo de isquemia fría ( $r=0.411$ ,  $p \leq 0.005$ . Cuadro 13) y con un mayor nivel de creatinina sérica a la 1ª, 2ª semana y primer mes postrasplante. La isquemia fría (pretrasplante) afecta tanto estructuras glomerulares como tubulares capaz de provocar proteinuria no selectiva transitoria en el periodo postrasplante temprano. (27-30). Esto se debe a la presencia de necrosis en el borde de cepillo de los túbulos proximales. Los túbulos remanentes no afectados tienen una sobrecarga en la absorción de proteínas filtradas, que a su vez puede desencadenar un proceso inflamatorio localizado, perpetuando la lesión tubular lo que produce una mayor cantidad de proteínas en la orina.

El trasplante de un órgano previamente dañado, aunque la lesión sea mínima, nos producirá una función renal inadecuada, debido a que se activan una serie de mecanismos que tratan de compensar la lesión renal, y a largo plazo producen

una disminución de la supervivencia del injerto; en efecto, en nuestro estudio, en el grupo I, las biopsias renales tomadas inmediatamente pretrasplante presentaron un mayor porcentaje de anormalidad; esto además de ser un factor de riesgo para la evolución del injerto, no se puede determinar desde el punto de vista clínico ni de laboratorio, pues los donadores se consideraron normales de acuerdo a los estudios efectuados. Las alteraciones en la biopsia de el injerto donado, no fueron suficientes para producir alteraciones en la función renal detectables, sin embargo, hacen al riñón transplantado más susceptible ante un entorno multifactorial deletéreo como es el que se observa en el paciente transplantado..

Por los factores mencionados, era de esperar, una evolución diferente en el grupo I; en efecto, los pacientes cursaron con elevación de la presión arterial en el primer mes postrasplante (142.9/87.1 vs.132/86 en el grupo II, con  $p = 0.034$ ) (Tabla 7).

Con los resultados anteriores, podemos sugerir que los riñones transplantados en el grupo I tuvieron en general una menor masa renal en el postrasplante inmediato (primer mes). Al respecto la disminución del número de nefronas como determinante de proteinuria ha sido ampliamente estudiada; Mackenzie y cols. y Tilney y cols. (67,68) observaron en ratas uninefrectomizadas que recibieron un injerto renal ortotópico, cuando se removió el riñón remanente (normal), una mayor proteinuria ( $35 \pm 2$  mg/día vs.  $7 \pm 1$  mg/día). Así mismo, Saran y cols (64), evaluaron 75 donadores de riñón en un seguimiento de 12-31 años después de la nefrectomía. La excreción urinaria de albúmina  $> 20$   $\mu$ g/min. se observó en 34% de los donadores, muchos de los cuales eran hipertensos. Estos estudios apoyan la hipótesis de que nuestros pacientes en el grupo 1, tuvieron un menor número de nefronas en el riñón transplantado.

#### ***Factores de riesgo inmunológicos no relacionados al injerto para la presencia de rechazo agudo..***

Además de los factores anteriormente descritos, hay evidencia que sustenta la existencia de factores inmunológicos no relacionados directamente al aloinjerto que pueden favorecer la mayor incidencia de rechazo agudo en el grupo de



pacientes con proteinuria > 500 Mg. /día. Entre ellos, podemos considerar el mayor tiempo de isquemia fría que se observó en los pacientes del grupo I (218 minutos vs. 146 minutos en el grupo II,  $p= 0.278$ ). En efecto Nankivell y cols, (72) han demostrado que al momento de la reperfusión tisular se desencadena un proceso inflamatorio local secundario a la producción de radicales libres de oxígeno, con el consecuente daño endotelial y la liberación de citoquinas y quimioquinas que son liberadas al torrente circulatorio. Este mecanismo se reconoce como un factor predisponente para el desarrollo de rechazo agudo.

Por otra parte, La disminución de la masa renal se acompaña de activación de sistemas intrarrenales hemodinámicos compensatorios que clínicamente se traducen en hipertensión arterial sistémica y elevación de presión intracapilar, como consecuencia se produce un aumento en la carga filtrada de proteínas (68). A su vez, el aumento de proteínas en la luz tubular proximal, es capaz de provocar, a través de endocitosis, un proceso inflamatorio caracterizado por aumento en la producción de angiotensina II, endotelina I, citoquinas y quimoquinas, que al ser secretadas a la luz tubular pueden provocar un fenómeno inmunológico localizado. El injerto renal es particularmente vulnerable a la proteinuria, destaca el papel que juegan las células epiteliales, que sobrecargadas de proteínas expresan más antígenos MHC-2, lo que es capaz de desencadenar un rechazo agudo.(26)

### ***Factores de riesgo inmunológicos relacionados al injerto renal para el desarrollo de rechazo agudo***

Dentro de estos factores se encuentra el mayor porcentaje de los pacientes del grupo I, ya que recibieron un injerto renal de donador vivo no relacionado. Esto quiere decir que existe un menor porcentaje de compatibilidad de HLA. A pesar de que no se demostró significancia estadística cuando se analizó la compatibilidad de un haplotipo si se observaron diferencias al comparar los pacientes con 2 haplotipos. A este respecto, es bien conocido que el riesgo para el desarrollo y grado de severidad del rechazo agudo es mayor en pacientes con menor compatibilidad de HLA (73-75). En este trabajo no se observaron diferencias en la

compatibilidad por HLA entre el grupo 1 y 2, ni correlación con la presencia de rechazo agudo; en el análisis multivariado la compatibilidad no representó un riesgo relativo para la presencia de rechazo agudo. Estos resultados no van de acuerdo con lo reportado en la literatura(74); podemos considerar que nuestro grupo de pacientes fue pequeño para determinar los efectos de incompatibilidad por HLA.

#### ***Origen de proteinuria: riñones nativos o del injerto?***

Los resultados sugieren que la proteinuria de nuestros grupos de pacientes tiene como origen el injerto renal. En efecto los estudios de D’Cunha (53) y cols, han demostrado que la proteinuria de riñones nativos habitualmente desaparece o disminuye a rangos menores de 0.2 gr./día. Aunque no se ha encontrado un mecanismo claro para la explicación este fenómeno se ha observado en estudios experimentales la presencia de factor (es) circulantes en animales anéfricos que inducen hipertrofia/hiperfiltración renal en animales normales (76). Además el extracto de tejido de corteza renal normal ha mostrado tener un efecto inhibitorio en la hipertrofia renal compensatoria cuando se inyecta a ratas uninefrectomizadas (77). Basados en estos estudios experimentales se puede especular que el implante de un injerto estructuralmente normal es capaz de abolir la hipertrofia, hiperfiltración y el gasto urinario en las nefronas remanentes de riñones nativos, posiblemente al suprimir factores humorales inductores de hipertrofia renal o por la liberación de factores que directamente inhiben hiperfiltración y producción de orina en los riñones nativos.

#### ***Sobrevida del injerto***

Entre los objetivos secundarios, nos interesó evaluar la supervivencia del injerto renal, en el estudio encontramos que existió un menor porcentaje de injertos funcionantes en el grupo I vs. Grupo II (61% vs. 76%), debido a una pérdida mayor del injerto en el grupo I (19% vs. 9% de el grupo II). También observamos una diferencia en la concentración de creatinina sérica, (como marcador de función renal), a los 3 y 5 años postrasplante lo que clínicamente se puede explicar por la

presencia de nefropatía crónica del injerto. La creatinina sérica a los 3 años fue mayor en el grupo I, con un promedio de 2.8 Mg. /dl vs. 1.7 Mg. dl en el grupo II ( $p \leq 0.005$ ). Además se observó una correlación entre la creatinina sérica al tercer año postrasplante con un episodio de primer rechazo ( $r = .340$ ,  $p < 0.000$ ) así como con la creatinina sérica al primer mes postrasplante ( $r = .505$  con  $p = 0.000$ ). Al final del estudio la diferencia de creatinina sérica entre los grupos I y II a los 5 años no alcanzó significancia estadística, muy probablemente debido a que los pacientes que alcanzaron este punto tenían un porcentaje similar de incidencia de rechazo agudo; esto ocasionó pérdida del injerto. Los pacientes que llegaron al final del estudio fueron los que tuvieron una mejor función renal, en ambos grupos, lo que influyó en los valores de creatinina sérica.. Sin embargo cuando solo se evaluó el grupo I se observó correlación entre el primer episodio de rechazo y la concentración de creatinina sérica a los 5 años ( $r = .405$ ,  $p = 0.000$ ), debido a los factores de riesgo que tienen este grupo..

Por último, la sobrevida del injerto, evaluada por el método de Kaplan\_Meier, tuvo una tendencia a disminuir en el grupo I,(NS). Sin embargo, el riesgo relativo de pérdida del injerto durante el seguimiento de 3 y 5 años fue mayor en el grupo I.

Nuestras observaciones son similares a las de Vázquez y cols.(78) quienes demostraron que la sobrevida del injerto a largo plazo es mayor en pacientes que nunca experimentaron un rechazo agudo. De manera similar en un estudio donde se analizaron resultados de 276 centros de trasplante renal en los Estados Unidos, la reducción en el riesgo relativo para falla en el injerto en un seguimiento a largo plazo fue de 0.4% para pacientes quienes experimentaron un evento de rechazo agudo( $p = 0.57$ ) en comparación del 6.3% en pacientes que no lo experimentaron ( $p < 0.0001$ )(79). Podemos concluir que los pacientes que experimentan un solo evento de rechazo agudo, pueden ser considerados en riesgo para desarrollar rechazo crónico y/o nefropatía crónica del injerto con subsecuente pérdida del injerto (79,80). Por lo que podemos sugerir que en nuestros pacientes la mayor incidencia de rechazo agudo en el primer año postrasplante en el grupo I fue efectivamente un factor de riesgo para la pérdida del injerto. Debido a los resultados obtenidos, hay que hacer énfasis en la utilización de un mejor

tratamiento inmunosupresor como preventivo para disminuir la frecuencia de rechazo, y con ello la pérdida a largo plazo del injerto..

Por último en el grupo I, se asociaron otros factores de riesgo para la pérdida o disminución en la función del injerto: el mayor porcentaje de incompatibilidad a HLA, que es un factor muy importante a tomar en cuenta en el retardo en la función del injerto en el postrasplante inmediato, así como la mayor incidencia de disfunción del mismo (82). Posteriormente, las mayores cifras de proteinuria, de presión arterial, y de ácido úrico sérico durante todo el seguimiento del estudio, hacen que progrese la pérdida de nefronas, se lesione el órgano trasplantado y se llegue la pérdida del injerto (81, 78).

El disminuir los factores de riesgo es esencial como una medida preventiva para proteger el injerto renal y aumentar la sobrevivencia. El tratamiento con IECAs y IAT1 ha demostrado tener un efecto nefroprotector en trasplante renal ya que disminuye la presión arterial así como la proteinuria al modificar la hemodinámica glomerular de las nefronas remanentes (83,84). Aunque ambos fármacos se utilizaron desde el primer mes postrasplante en ambos grupos de pacientes su utilización no tuvo ninguna repercusión ni en el desarrollo de rechazo agudo ni en la sobrevivencia del injerto. Este efecto probablemente se debió a que la proteinuria, aunque disminuyó, persistió moderadamente elevada, como ya se ha comentado previamente, la persistencia de proteinuria es un factor negativo para la sobrevivencia del injerto. Sin embargo, la proteinuria no fue el único factor predisponente para el desarrollo de rechazo agudo.

Cabe mencionar que cuando se realizó el análisis multivariado el riesgo relativo de presentar rechazo agudo al primer año postrasplante en pacientes con proteinuria mayor de 500 Mg./DL. al primer mes fue de 1.3 con un IC 95%( 0.9 a 1.4), sin embargo aunque existe significancia estadística, el rango del intervalo de confianza es muy amplio, por lo que este parámetro debe tomarse con precaución, pues el número de pacientes fue pequeño

## VI.-CONCLUSIONES.

La proteinuria mayor de 500 Mg. /día al primer mes postrasplante, contribuye en forma importante en el desarrollo de rechazo agudo del injerto renal así como a la mayor frecuencia de pérdida y menor funcionabilidad del mismo a mediano plazo. Lo anterior en un ambiente donde coexisten una serie de factores de alto riesgo para la pérdida del injerto como son: una potencial disminución de masa renal, presencia de factores inmunológicos, y hemodinámicos, asociados a una baja compatibilidad a HLA, y a un mayor tiempo de isquemia fría.

## VII.-BIBLIOGRAFIA.

- 1.- L. Hernando Avendaño. Nefrología clínica. Editorial Panamericana. pp.849-851.
- 2.-Gert Mayer y cols. Glomerular permselectivity in proteinuric patients alter kidney transplantation.JCI. Vol 96(1),pp 22-29.
- 3.-Cheig, J.S y cols. Hypertension in kidney transplant recipients: effect on long-term renal allograft survival.Am.J.Hyperten.2:341-348.
- 4.-Harlan W.R. y cols. Proteinuria and nephrotic syndrome associated with chronic rejection of kidney transplant. N.Engl.J.Med. 277: 769-776.
- 5.-Teppo, Anna Maija y cols. Changes of urinary [alpha]1-microglobulin in the assesment of prognosis in renal transplant recipients. Clin. Tranplant. 70(8). pp 1154-1159.
6. Deen, W.M. y cols.1983.Biophysical basis of glomerular permselectivity. J.Membr. Biol.71: 1-10
- 7.-Brenner, B.M y cols. 1975. Permselectivity of the glomerular capillary wall to the macromolecules II. Experimental studies in rats using neutral dextran. Biophys. J. 15: 887-905.
- 8.-Brenner,B.M. y cols. 1975.Permselectivity of the glomerular capillary wall. III. Restricted transported of polyamnios. Kidney Int. 8:212-218.
- 9.- Myers, B.D. 1993. Charge selectivity of the glomerular filter barrier in healthy and nephrotic humans. J.Clin. Inves. 92:2274-2282.
- 10.- Jhonson. R. Nephrology clinical. 2th Edition.
- 11.-Piscator, M. Early detection of tubular disfunction. Kidney Int 1991;40(suppl 34):S15.
- 12.-Beetham R, Catell WR. Proteinuria, pathophysiology, significance and recommendations for measurements in clinical practice. Ann. Clin Biochem 1993; 30:425.
- 13.- Itoh Y, Kawai T. Human [alpha]-1 microglobulin: its measurement and clinical significance. J Clin Lab Anal 1990; 4: 376
- 14.-Forbes, MA y cols. Alpha 1 microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. J Clin Pathol 1983; 36 : 253.
- 15.- Jung K y cols. References intervals for [alpha]-1 microglobulin in urine. Clin Chim Acta 1992, 206
- 16.-Jung K. Urinary enzymes and low molecular weight proteins as markers of tubular disfunction. Kidney Int 1994;46(suppl 47) S 29.
- 17.-Ritz, E y cols. Proteinuria after renal transplantation: pathogenesis and management. Nephrol Dial Transplant (2004); 19: 301-305.
- 18.-Remuzzi, G y cols. Role of increased glomerular protein traffic in the progression of renal failure. Kidney Int 1997; 52 (Suppl 62): S29-31
- 19.-D' Amico , G y cols. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage. Am J Kidney Diseases 1995; 26 : 124-132.
- 20.- Bohle, A y cols. Pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies. Nephrol Dial Transplant 1994; 9 [Suppl 3]: 4-12
21. Boumpas, DT y cols. Distinct T cell/renal tubular epithelial cell interaction define differentil chemokine production: implications for tubulointerstitial injury in chronic glomerulonephritis. J Immunol 2000; 164: 3323-3329
- 22.- Teppo, AM y cols. Adhesion molecules and urinary tumor necrosis factor-alpha in idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int 1998; 53:909-917.
- 23.- Imami E y cols. Interferon gamma treated renal tubular epithelial cells induce allospecific tolerance. Kidney Int 1998; 53: 679-689.
- 24.-Deckers, JG y cols. Epithelial and endothelial-cell specificity of renal graft infiltrating T cells. Clin Transplant 1998; 12:285-291.
- 25.- Zoja, C y cols. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. J Am Soc Nephrol 2002; 13:2898-2908.
- 26.-Mayer, G y cols.Proteinuria in the transplanted patient. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1290-1292.
- 27.-Pesce AJ y cols. Proteinuria following renal transplantation. Nephron 1977; 18:49
- 28.-Maryniak, RA y cols. Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome. Transplantation 1984; 38:607.
- 29.-Kehrer, G. Y cols. Postsischemic diagnostic localization of tubular lesions. Klin Wochenschr 1990;68:223
- 30.-Das,DK . Cellular, biochemical and molecular aspects of reperfusion injury. Ann NY Acad Sci 1994;95:723
- 31.-Artz, MA y cols. Time course of proteinuria after living-donor kidney transplantation. Transplantation(2003) 76, 421-434

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA





- 64.-Saran R y cols. Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1615-1621.
- 65.-Eberhard OK y cols. Assessment of long-term risks for living related kidney donors by 24-h blood pressure monitoring and testing for microalbuminuria. *Clin Transplant* 1997; 11:415-419.
- 66.-Ritz E y cols. Albuminuria in normotensive and hypertensive individuals attending offices of general practitioners. *J Hypertens* 1996; 14: 665-670
- 67.-Mackenzie, HS y cols. Nephron supply is a major determinant of long-term renal allograft outcomes in rats. *J Clin Invest* 1994; 94: 2148-2152.
- 68.-Tilney NL y cols. Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular, and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation* 1997;63:519-528.
- 69.-de Fijter y cols. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1538-46
- 70.-Vianello A y cols. Influence of donor age on cadaver kidney graft function and survival: univariate and multivariate analyses. *Nephron* 1993; 65: 541-548.
- 71.-Gabriel Danovitch. *Transplante renal*. 3a edicion 2003.
- 72.- Brian, J Nankivell y cols. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326:33.
- 73.-Ritchie, S y cols. The significance of the anti-class I antibody response . I. Clinical and pathologic features of anti-class I mediated rejection. *Transplantation* 1990; 49:85-91
- 74.-Lobo PI y cols. Evidence demonstrating poor kidney graft survival when acute rejections are associated with IgG donor-specific lymphocytotoxin. *Transplantation* 1995; 59: 357-360.
- 75.-Halloran PF y cols. The significance of anti-class I antibody response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992;53:550-555.
- 76.-Dijkhuis CM, van Urk H y cols. Rapid reversal of compensatory renal hypertrophy alter withdrawal of the stimulus. *Surgery* 1975; 78:476:480.
- 77.-Dicker SE y cols. Regulation of compensatory kidney hypertrophy by its own products. *J Physiol* 1977; 269:687-705.
- 78.-Vazquez MA y cols. Chronic rejection of renal transplants: News clinical insights. *Am J Med Sci*.320;43-48.2000.
- 79.-Hariharan, S y cols. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Eng J Med*:342; 605-612,2000.
- 80.-Matas AJ y cols. Impact of acute rejection on development of chronic rejection in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 4: 92-99.2000
- 81.-Opelz, G y cols. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative transplant Study. *Kidney Int* 52 :217-222.1998.
- 82.-Monaco AP y cols. Current Thinking on chronic renal allograft rejection: Issues, concerns and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis*; 33:150-160.1999.
- 83.-Paul LC. Renoprotective efficacy of antihypertensive drugs in chronic renal allografts nephropathy. *Graft* 1999; 146-8.
- 84.-Remuzzi G y cols. Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1948-1955.