

ARTICULO ORIGINAL

Supervivencia en pacientes con trasplante renal.

Factores pronósticos.

Survival in patients with kidney transplant.

Prognostic factors.

Julio Valdivia Arencibia,^I Carlos Gutiérrez Gutiérrez,^{II} Daymiris Méndez Felipe,^{III} Ernesto Delgado Almora,^{IV} Janete Treto Ramírez,^V Irma Fernández Maderos.^{VI}

- I Especialista de II Grado en Nefrología, Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.
- II Especialista de II Grado en Nefrología, Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.
- III Especialista de I Grado en Nefrología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.
- IV Especialista de II Grado en Nefrología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.
- V Especialista de I Grado en Nefrología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.
- VI Especialista de II Grado en Bioestadística. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción. El incremento del número de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal constituye un problema de salud en Cuba y en todo el mundo; estos enfermos presentan factores pronósticos que afectan su supervivencia después de recibir el trasplante renal. Métodos. Se realizó un estudio de cohorte en 88 pacientes que recibieron trasplante renal en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de La Habana, en el periodo comprendido desde enero de 1999 a diciembre de 2004. Se contempló cada paciente como un caso (población con reposición n=98); el grupo incluyó 67 hombres y 31 mujeres, con edades en el rango de 15 a 65 años. Se estudiaron los factores: edad, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, obesidad, enfermedades hepáticas, dislipidemias, problemas vasculares, sangramiento, necrosis tubular aguda y rechazo agudo. También se tuvo

en cuenta el tipo de donante (vivo o cadáver). Se realizó seguimiento de los pacientes desde el momento de efectuado el trasplante hasta el cierre del estudio, su reingreso a diálisis o hasta la muerte, cuya causa fue también registrada. **Resultados.** El mayor porcentaje de trasplantados correspondió a pacientes con donante cadáver (60.2 %). La supervivencia general de los pacientes fue de 82.7 % al año, 78.3 % a tres años y 73.4 % a cinco años de trasplantados y la supervivencia general del implante fue de 61.9 %, 57 % y 52.4 % respectivamente. La supervivencia de los pacientes trasplantados renales con donante vivo así como del implante fueron superiores al compararlas con las de pacientes con donante cadáver en los tres periodos analizados ($p < 0.001$). El factor pronóstico que más afectó la supervivencia del paciente fue la enfermedad cardiovascular; en la supervivencia del implante influyeron la enfermedad cardiovascular, los problemas vasculares, los sangrados y la dislipidemia, esta última a favor de la supervivencia. Las principales causas básicas de muerte fueron las infecciones y la enfermedad cardiovascular. **Conclusiones.** La supervivencia de los pacientes y del implante en los trasplantados renales se vio afectada fundamentalmente por la presencia de enfermedad cardiovascular; los que se encontraban en etapa predialítica presentaron una mejor supervivencia. **Palabras clave:** trasplante renal, factores pronósticos, supervivencia.

ABSTRACT

Introduction. The increase of number of patients with chronic kidney insufficient is a health problem in Cuba and all over the world. Those patients have prognostic factors that affect their survival after kidney transplant. **Methods.** A cohort study was performed in 88 patients who received kidney transplant in our center from January 1999 to December 2004. Each transplant was consider as a new subject ($n=98$). Population on study includes 67 males and 31 females with ages from 15 to 65 years old. The variables studied were: age, Diabetes Mellitus, acute tubular necrosis and acute reject; it was also consider type of downer (living or cadaveric). Patients were fallow up since transplant until the end of the study, readmission on dialysis or death. **Results.** Majority percent of patients received cadaveric kidneys.

(60.2 %). General survival was 82.7 % at the end of 1 year, 78.3 % after 3 years and 73.4 % after 5 years from the transplant and implant general survival was 61.9 %,

57 % and 52.4 % respectively. Patients and implant survival was superior in living donors on the 3 periods analyzed ($p < 0.001$). Cardiovascular disease was the prognostic factor who affects more survival. Implant survival was influence by cardiovascular diseases, vascular disorders, bleeding and lipids disorders. Principals main death causes were: infections and cardiovascular diseases. Conclusions. Patients and implants survival was principally affected by cardiovascular diseases. Patients on pre-dialytic phase had a superior survival. Key words: kidney transplant, prognosis factors, survival.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es hoy una terapéutica absolutamente probada que se realiza en todo el mundo como una medida alternativa de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).¹ La escasez de órganos constituye el principal factor limitante de esta terapéutica y la demanda crece de manera exponencial a la vez que mejoran los resultados de supervivencia. El trasplante renal con donante cadavérico se encuentra limitado por la disponibilidad de riñones con relación a la demanda creciente de pacientes que los necesitan.¹⁻³

Comparado con la terapia dialítica, el trasplante mejora la calidad de vida al prescindir de la dependencia de la diálisis y de las dietas rigurosas, aumenta la supervivencia de los pacientes y el tratamiento es más económico cuando se compara con los métodos artificiales sustitutivos de la función renal.^{2,4}

Se ha constatado que la supervivencia del paciente y del injerto es mejor en los receptores de trasplante renal con donante vivo. El Registro de la United Network for Organ Sharing (UNOS) muestra entre sus resultados una supervivencia del paciente e injerto a los 5 años de 80.7 % y 65.7 % respectivamente, para el trasplante renal con donante cadáver y de 90.1 % y 78.6 % para el trasplante renal con donante vivo.^{5,6}

Los resultados de supervivencia del implante a los 10 años son superiores en el donante vivo con respecto al cadavérico (56 % vs. 46 %). Investigaciones realizadas reportan además una mayor vida media del trasplante renal de donante vivo, de 12-

14 años y en los casos de compatibilidad HLA idéntica se ha reportado una supervivencia del implante de hasta 24 años.^{7,8}

En la literatura internacional se mencionan algunos factores que favorecen este aumento en la supervivencia, como son los estudios pre trasplantes mas extensos, la inmunosupresión anticipada, la ausencia de fenómenos asociados a la muerte cerebral del donante cadavérico, un menor tiempo de isquemia fría, una menor edad del receptor y la posibilidad de realizar un trasplante renal anticipado a una inevitable diálisis en un futuro cercano.⁵

A pesar de los avances médicos en el campo de los trasplantes renales, es evidente la presencia de factores pronósticos que afectan la supervivencia del paciente y del injerto renal, entre los cuales se han considerado la edad, las comorbilidades asociadas tales como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad cardiovascular (ECV), las dislipidemias, las enfermedades hepáticas crónicas, la obesidad y otros como la necrosis tubular aguda (NTA), el rechazo agudo y los problemas vasculares, por lo que es necesario detectarlos para su prevención y tratamiento.^{2,9} En la medida en que sean tratados los factores pronósticos se podría esperar una mayor supervivencia de los pacientes que reciban un trasplante renal.²

En Cuba se observa un crecimiento sostenido de los enfermos prevalentes en métodos dialíticos, con una tasa promedio de 240 por millón de habitantes (pmh), lo que significa un incremento anual de aproximadamente 11 %. Las tasas de incidencia se han incrementado igualmente.¹⁰ El resultado del seguimiento de pacientes con factores pronósticos de insuficiencia renal crónica y el incremento del promedio de edad de la esperanza de vida en nuestro país, reducción de la mortalidad en diálisis, unido al aumento de los recursos que pone el estado para la

atención a estos pacientes ha permitido este crecimiento en la prevalencia. En cuanto al trasplante renal, 90 % es de donante cadáver y 10 % con donante vivo.¹¹

Cuba cuenta con un único sistema de salud pública, gratuita y accesible para toda la población. El Programa Nacional de Nefrología establece acciones específicas en el ámbito comunitario, con el objetivo de actuar sobre la población sana, los factores de riesgo y las enfermedades vinculadas. Los principales objetivos de este programa

son: ¹² prevenir en la medida de lo posible y diagnosticar precozmente la enfermedad renal crónica (ERC), con un soporte de los médicos de familia (cada uno de ellos atiende un promedio de 600 personas), apoyados por los nefrólogos; estos especialistas se agrupan en los 47 servicios de nefrología/diálisis territoriales, ubicados en hospitales cercanos a la población que los requiere, enfocados en la prevención secundaria y que realizan actividades con relación a los enfermos con ERC en diferentes estadios evolutivos, para enlentecerla, remitirla o revertirla, así como evitar sus complicaciones; y por último, de prevención terciaria: métodos sustitutivos dialíticos o trasplante renal.

El objetivo de la presente investigación fue determinar los factores pronósticos y su relación con la supervivencia en pacientes trasplantados renales con donantes vivos y donantes fallecidos, así como analizar las causas de mortalidad en el trasplante renal, como una forma efectiva de conocer la problemática y trazar una estrategia de intervención integral con enfoque de riesgo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte en 88 pacientes con IRCT que recibieron trasplante renal en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de La Habana, en el periodo comprendido desde enero de 1999 a diciembre de 2004. Del total de pacientes 67 eran hombres y 31 mujeres, con un promedio de edad de 37.3 ± 13.5 años. Se consideró cada paciente como un caso (población con reposición $n=98$), (Tabla 1).

Criterios de inclusión. Pacientes que recibieron trasplante renal en la institución, con donante vivo o donante fallecido, que llevaron seguimiento en el centro y edad ≥ 15 años.

Criterios de exclusión. Pacientes menores de 15 años y los que no recibieron seguimiento sistemático en el centro.

Tabla 1: Datos demográficos de los pacientes trasplantados renales

Tipo de donante	Sexo				Edad (años)	Rango
	Femenino		Masculino		Promedio	
	n	%	n	%		
Donante cadáver	16	51.6	43	64.2	41.9 \pm 12.3	17 - 65
Donante vivo	15	48.4	24	35.8	30.3 \pm 12.4	15 - 62
Total de pacientes	31	100.0	67	100.0	37.3 \pm 13.5	15 - 65
$p = 0.237$				$p < 0.001$		

Factores pronósticos para evaluar la supervivencia del paciente y del implante

Edad: ≥ 60 años y < 60 años

HTA: Cifras de tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg y/o en más de 50 % de los controles realizados durante el seguimiento.^{13,14}

ECV: se incluyó la hipertrofia ventricular izquierda, los cuadros de angina coronaria, el infarto cardiaco y la insuficiencia cardiaca.

Hepatopatía crónica: enfermedad hepática crónica, producida generalmente por los virus de la hepatitis C, B o ambos.

DM: Según diagnóstico del expediente clínico, con presencia de hiperglucemia en ayunas, glicemia ≥ 126 mgdL (7 mmol/L).¹⁵

Dislipidemia: niveles de colesterol plasmático >6.17 mmol/L y triglicéridos >2.3 mmol/L.¹⁶

Obesidad: Índice de masa corporal superior a 30 kg/m².¹⁷

NTA: aparición de insuficiencia renal aguda en las primeras horas post trasplante a pesar de una hidratación adecuada, confirmada por estudios isotópicos con vascularización normal y una ecografía que descarte una uropatía obstructiva.

Clínicamente con posibilidades de necesidad de diálisis post trasplante con o sin desarrollo de oliguria. Confirmación histológica excepcional.¹⁸

Rechazo agudo: caracterizado por la elevación de las cifras de creatinina plasmática por lo menos 30 % sobre su valor basal, sin justificación por otras causas, asociada o no a aumento de peso, disminución de la diuresis, fiebre, sensibilidad y/o aumento de la consistencia del injerto, generalmente diagnóstico por la biopsia.¹⁸

Problemas vasculares: incluyen la trombosis arterial o venosa del injerto renal.

Sangrados importantes: pérdidas sanguíneas post quirúrgicas que comprometan la hemodinámica del paciente.

Se realizó el seguimiento de los pacientes desde el momento en que se efectuó el trasplante renal hasta el cierre del estudio, su reingreso a diálisis o hasta su muerte.

Se tuvieron en cuenta las causas de muerte en los fallecidos: (infecciones, ECV, shock hipovolémico, cirrosis hepática).

Inmunesupresión utilizada. En los pacientes con trasplante renal se utilizó un esquema de inmunosupresión de: prednisona (PD) + azatioprina (AZA) + ciclosporina (CsA) en 44 pacientes; PD + Micofenolato de Mofetil + CsA en 12 pacientes y terapia cuádruple con anticuerpos monoclonales + PD + CsA + AZA o mofetil micofenolato en 32 pacientes. En los 10 que retornaron (retrasplantes), se utilizó terapia cuádruple (anticuerpos monoclonales + PD + CsA + AZA o micofenolato de mofetil)

Recogida y procesamiento de datos. Se utilizó un modelo de recogida de los datos primarios del comportamiento de los factores pronósticos. Se utilizaron las

historias clínicas de los pacientes y los datos de la necropsia para el análisis de las causas de muerte. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 13.0 sobre Windows XP. Se emplearon medidas descriptivas de resumen (media, desviación estándar) para variables cuantitativas y porcentaje para variables cualitativas. El análisis de los datos de supervivencia se realizó utilizando el método de Kaplan Meier; las comparaciones entre los diferentes niveles de una variable se hicieron mediante el test de rangos logarítmicos y se ajustó un modelo de regresión de Cox

para evaluar el efecto conjunto de las variables. Se consideró un nivel de significación de $p < 0.05$.

Aspectos éticos. El estudio fue aprobado por la Comisión de Ética y el Consejo Científico Asesor del CIMEQ. Se trató de un estudio no invasivo, descriptivo, basado en el análisis de la evolución de los pacientes que fueron trasplantados renales, sin modificaciones del tratamiento ni de la conducta habitual. Los datos de identidad de los pacientes se mantuvieron en el anonimato.

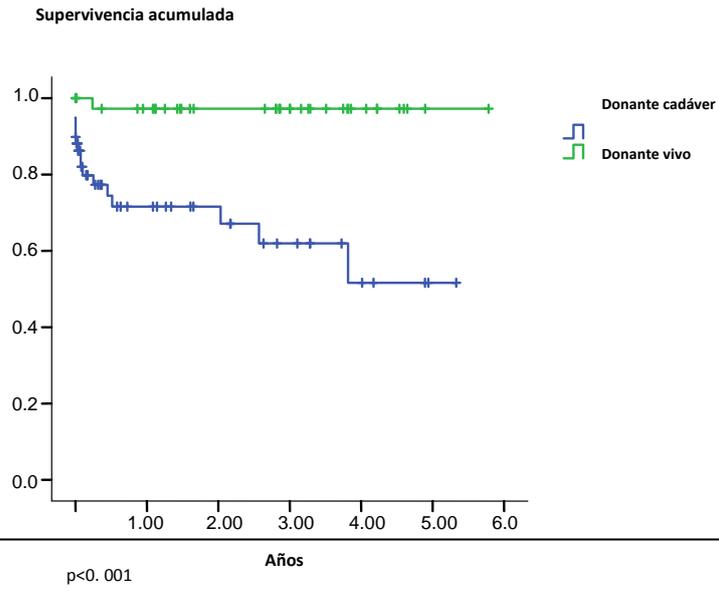
RESULTADOS

El mayor porcentaje de trasplantes (60.2 %) correspondió al trasplante con donante cadáver y el menor (39.8 %) al efectuado con donante vivo emparentado. En ambos tipos de donante la mayoría (89.8 %) correspondió a primeros trasplantes (53.1 % y 36.7 % respectivamente).

Supervivencia en trasplante renal. La supervivencia general de los pacientes trasplantados renales fue de 82.7 % al año, 78.3 % a los tres años y 73.4 % a los cinco años, con una media de supervivencia de 4.5 años en todo el período estudiado (IC: 4.04-5.06).

La supervivencia de los pacientes trasplantados renales con donante cadáver fue de 71.6 %, 61.9 % y 51.6 % al primero, tercero y quinto año respectivamente, mientras que los trasplantados renales con donante vivo tuvieron una supervivencia de 97.2 % en todo el periodo analizado ($p < 0.001$) (Figura 1).

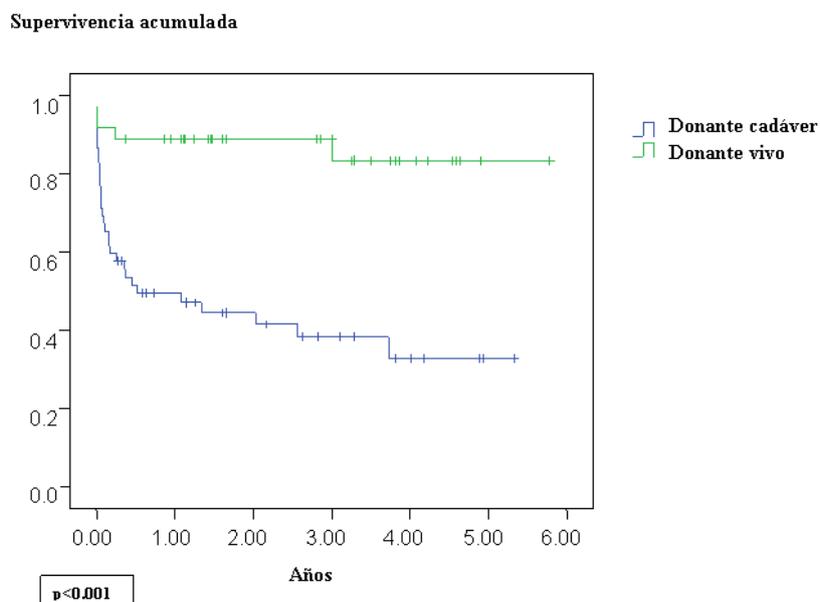
Figura 1: Supervivencia de los pacientes trasplantados renales según tipo de donante



La supervivencia general del implante en los pacientes trasplantados renales fue de 61.9 % al año, 57 % a los tres años y 52.4 % a los cinco años, con una media de supervivencia de 3.34 años (IC: 2.79-3.89).

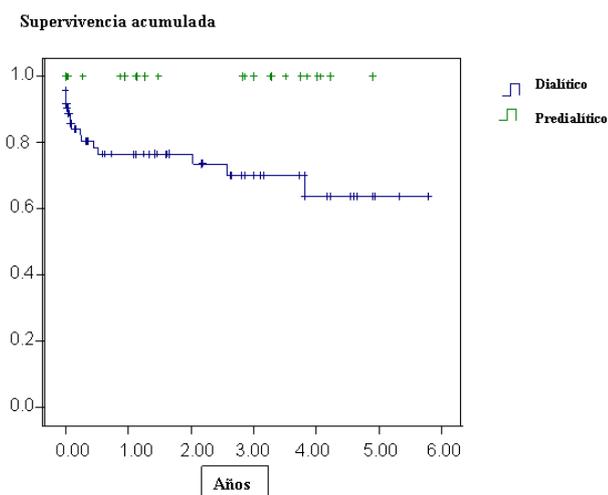
La supervivencia del implante en los pacientes con donante vivo (89.7 % al año, 89.7 % a los tres años y 84.5 % a los cinco años) fue superior a la observada en los trasplantes con donante cadáver; en estos fueron observados valores de 45.3 %, 35.4 % y 30.4 % respectivamente ($p < 0.001$) (Figura 2).

Figura 2: Supervivencia del implante según el tipo de donante



La supervivencia de los pacientes que se trasplantaron sin haber comenzado tratamiento dialítico fue de 100 % en todo el periodo analizado, cifra significativamente superior a la de los pacientes que recibieron tratamiento dialítico previo al trasplante, en los que se observó 76.6 % de supervivencia al año, 70.2 % a los tres años y 63.8 % a los cinco años ($p=0.006$) (Figura 3).

Figura 3: Supervivencia de los pacientes según tipo de etapa vinculada al proceder dialítico (donante cadáver y donante vivo)



Factores pronósticos adversos para la supervivencia del paciente trasplantado.

En el análisis de los factores pronósticos de los pacientes con trasplante renal mostraron diferencias significativas: la HTA ($p = 0.003$), la ECV ($p < 0.001$), las hepatopatías ($p = 0.019$) y los problemas vasculares ($p < 0.001$) (Tabla 2).

Tabla 2: Supervivencia de pacientes con trasplante renal según factores pronósticos

Factores pronósticos	Supervivencia (%)			
	1 año	3 años	5 años	p
Edad ≥ 60 años (n=7) Edad < 60 años (n=91)	80.0 93.4	40.0 90.8	40.0 84.8	0.066
Diabetes mellitus (n=19) No diabetes mellitus (n=79)	66.2 87.4	66.2 81.7	66.2 76.3	0.122
Rechazo agudo (n=19) No rechazo agudo (n=79)	78.9 87.3	78.9 82.9	78.9 78.3	0.547
Obesidad (n=7) No obesidad (n=91)	85.7 87.1	85.7 72.4	85.7 72.4	0.624
Necrosis tubular aguda (n=30) No necrosis tubular (n=68)	76.1 89.7	69.7 87.2	69.7 83.4	0.067
Hepatopatía (n=27) No hepatopatía (n=71)	72.8 87.7	61.6 87.7	49.3 87.7	0.019*
Dislipidemia (n=37) No dislipidemia (n=61)	86.1 85.2	75.0 85.2	64.3 85.2	0.368
Hipertensión arterial (n=61) No hipertensión arterial (n=37)	74.2 96.6	67.9 96.6	61.1 96.6	0.003*
Enfermedad cardiovascular (n=19) No enfermedad cardiovascular (n=79)	55.0 91.4	44.0 89.5	22.0 89.5	0.001*
Problemas vasculares (n=9) No problemas vasculares (n= 89)	37.4 86.0	32.4 81.4	32.4 76.3	<0.001*
Sangramiento (n=8) No sangramiento (n=90)	62.5 87.8	62.5 83.8	62.5 79.8	0.069

* Estadísticamente significativo

Al analizar los resultados del modelo de regresión de Cox para el análisis de estos factores sobre la supervivencia de los pacientes trasplantados renales, sólo resultó significativa la presencia de ECV (4.006, IC95 %: 1.364-11.765; p=0,012).

Factores pronósticos adversos para la supervivencia del implante. Se encontró que los factores que influyeron significativamente fueron la HTA (p=0.027), la ECV (p= 0.001), los problemas vasculares (trombosis arterial o venosa del injerto renal) (p <0.001), los sangrados (pérdidas sanguíneas post quirúrgicas con compromiso de la hemodinámica del paciente) (p <0.001) y la dislipidemia (p=0.019) (Tabla 3).

Tabla 3: Factores pronósticos adversos para la supervivencia del implante en pacientes trasplantados renales

Factores pronósticos	Supervivencia (%)			
	1 año	3 años	5 años	p
Edad ≥ 60 años (n=7)	80.0	40.0	40.0	0.606
Edad < 60 años (n=91)	80.9	75.1	68.9	
Diabetes mellitus (n=19)	57.9	48.2	24.1	0.493
No diabetes mellitus (n=79)	63.0	57.4	57.4	
Rechazo agudo (n=19)	45.6	45.6	45.6	0.191
No rechazo agudo (n=79)	64.2	58.1	54.9	
Obesidad (n=7)	85.7	85.7	85.7	0.139
No obesidad (n=91)	60.1	57.0	51.0	
Necrosis tubular aguda (n=30)	54.3	45.3	0.0	0.222
No necrosis tubular (n=68)	66.1	62.0	55.1	
Hepatopatía (n=27)	41.5	41.5	41.5	0.073
No hepatopatía (n=71)	67.6	62.6	57.4	
Dislipidemia (n=37)	83.4	67.4	56.2	0.019*
No dislipidemia (n=61)	49.9	49.9	46.4	
Hipertensión arterial (n=61)	55.5	49.0	42.3	0.027*
No hipertensión arterial (n=37)	75.7	71.9	71.9	
Enfermedad cardiovascular (n=19)	31.3	25.0	12.5	0.001*
No enfermedad cardiovascular (n=79)	68.9	64.9	61.3	
Problemas vasculares (n=9)	11.1	11.1	11.1	<0.001*
No problemas vasculares (n= 89)	68.4	62.5	59.7	
Sangramiento (n=8)	12.5	12.5	12.5	<0.001*
No sangramiento (n=90)	67.0	61.4	55.7	

Al ajustar un modelo de regresión de Cox, los factores que más influyeron en la afectación de la sobrevida del implante fueron los sangrados (p=0.001), la ECV (p=0.035) y los problemas vasculares (p=0.006); paradójicamente, la dislipidemia se comportó como un factor favorable (0.390, IC95 %: 0.182-0.837; p=0.016) (Tabla 4).

Tabla 4: Factores pronósticos adversos para la supervivencia del implante renal. Resultados del modelo de regresión de Cox

Causas de mortalidad	Pacientes Trasplantados	
	No.	%
Infecciones	10	55.5
Enfermedad cardiovascular	4	22.2
Shock hipovolémico	2	11.1
Cirrosis hepática	2	11.1
Total	18	100

Mortalidad en los pacientes trasplantados. Las principales causas básicas de muerte en los pacientes trasplantados renales fueron en primer lugar las infecciones (55.5 %) y en segundo lugar la ECV (22.2 %). (Tabla 5).

Tabla 5: Causas básicas de mortalidad en pacientes trasplantados renales.

DISCUSIÓN

Los trasplantados con donante cadáver superaron a los trasplantados con donante vivo

Esto se explica porque nuestro centro prioriza esta modalidad como una opción a la demanda de órganos, a diferencia de lo que sucede en

Factores pronósticos	Exp. (β)	IC 95%	p
Enfermedad cardiovascular	2.247	1.058-4.771	0.035
Dislipidemia	0.390	0.182-0.837	0.016
Problemas vasculares	3.218	1.392-7.440	0.006
Sangramiento	4.357	1.780-10.663	0.001

nuestro país, donde el promedio general de estos trasplantes representa el 10 %.¹¹A pesar de que Cuba cuenta con un programa de donación cadavérica, la

emparentado. porque nuestra esta modalidad opción a la órganos, a que sucede en

disponibilidad de donantes no es suficiente para todos los pacientes en lista de espera, por lo que el donante vivo se ha convertido en una alternativa al trasplante renal para muchos pacientes que cuentan con donantes y lo prefieren.

El número de trasplantes con donante cadavérico y donante vivo se comporta de forma diferente según el país y la disponibilidad de los programas de donación y trasplante de órganos.¹⁹ La proporción por países es muy variable; por ejemplo, en Irán más del 90 % de los trasplantes renales son con donante vivo mientras que en Estados Unidos y Brasil se realizan más de 50 % de los injertos con esta modalidad. En España los programas de trasplante renal con donante vivo son muy poco activos y en el año 2005 reportaban solo 3 %.^{8,20}

En el período analizado, las curvas de supervivencia general de los pacientes trasplantados y del implante fueron similares a lo reportado en centros que utilizan esquemas de inmunosupresión muy parecidos al nuestro.²¹ En un centro de trasplante de Chile se reporta una supervivencia general del implante renal de 73 % a los cinco años;²² otros centros de mayor desarrollo científico logran al año supervivencias de 96 % del implante renal con donante vivo mientras que en el donante cadáver la supervivencia es menor.²³

El trasplante renal realizado de forma anticipada, es decir, antes de comenzar el tratamiento de diálisis (filtrado glomerular $<15 \text{ mL/min} \times 1.73\text{m}^2$ de superficie corporal) se realizó en nuestra serie en 24 pacientes, y todos correspondieron a los trasplantes con donante vivo. La supervivencia de estos fue superior a la de los pacientes que habían recibido hemodiálisis. La supervivencia del implante también fue mejor en los pacientes pre dialíticos.

Estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura, donde el trasplante renal con donante vivo muestra una supervivencia de paciente e injerto superior a la observada en el trasplante con donante fallecido.²³ En esos estudios los factores más relevantes para explicar estos resultados fueron la menor edad del receptor y el menor tiempo en diálisis. El tiempo en diálisis no fue considerado en nuestro estudio como un factor pronóstico, lo cual constituye una limitación para establecer comparaciones. No obstante, se debe destacar que la supervivencia de los pacientes

que no recibieron hemodiálisis previa al trasplante fue mejor, al igual que la supervivencia del implante.

La proporción de pacientes que reciben trasplante renal en etapa prediálisis es variable por países, reportan proporciones muy diferentes comparadas con pacientes que recibieron tratamiento de diálisis previamente. En general, en Europa el trasplante renal anticipado hecho en adultos es de alrededor del 5 % del total de los trasplantes renales realizados, y el 20 % en niños.²⁵ En el registro americano se reporta que los trasplantes de riñón se realizan de forma anticipada entre el 20 y 25 % del total que realizan.²⁴ Algunos lo recomiendan muy especialmente en el trasplante renal con donante vivo, en los pacientes pediátricos, en los diabéticos y en los mayores de 65 años.^{5,25,26}

Con relación a los factores pronósticos que afectan la supervivencia, los pacientes trasplantados renales con cardiopatía en nuestra serie mostraron una supervivencia del paciente y del implante mucho menor que aquellos sin cardiopatía. Se reporta que la ECV y las infecciones son las principales causas de muerte después del trasplante renal.²⁷ En estos enfermos, la mortalidad cardiovascular ha constituido en los últimos años la primera causa de muerte, por delante de las infecciones y de los procesos neoplásicos. El incremento en la incidencia de mortalidad cardiovascular ha sido muy marcado en los últimos años, y existen tres razones fundamentales para justificarlo: 1) un profundo cambio demográfico en las características del donante y del receptor renal; 2) un descenso muy significativo en la mortalidad en el postrasplante inmediato, y 3) una elevada prevalencia de factores pronósticos de índole cardiovascular en el postrasplante renal a largo plazo.²⁸

Es muy importante el conocimiento previo de la ECV en estos pacientes. En estudios realizados con receptores adultos de trasplante renal, la enfermedad cardíaca fue la causante de 33 % a 37 % de las muertes, y un tercio de estas muertes fueron atribuidas a infarto agudo del miocardio.²⁸

En nuestro estudio, a pesar de que el principal factor pronóstico adverso para la supervivencia del paciente fue la ECV y fue también significativo en la supervivencia del implante, no coincidió en las causas básicas de muerte, donde las infecciones ocuparon el primer lugar. En nuestra serie, el riesgo de muerte por infecciones

predominó como causa básica de muerte (55.5 %) en los pacientes trasplantados con donantes fallecidos.

El riesgo de infección en un paciente trasplantado depende del balance entre la inmunosupresión y la exposición epidemiológica a la que se somete. En la primera influyen el estado nutricional e inmunológico derivado de la insuficiencia renal, la presencia de infección por virus de hepatitis B y C, el tratamiento con esteroides y la inmunosupresión administrada, teniendo muy presente los cuidados preventivos de infecciones bacterianas, virales y micóticas entre otras.²⁹ En un estudio realizado en Chile en 100 trasplantes de riñón se reportaron las infecciones como la primera causa de mortalidad, con 66 %.³⁰ Estos datos contrastan con otros reportes²⁸ donde la causa cardiovascular se presenta con más frecuencia, entre 30 % a 50 % superando las infecciones, que se manifiestan entre 30 % y 35 %.³¹ Se deben incrementar las medidas preventivas de asepsia y antisepsia, utilizando una quimioprofilaxis adecuada, y sospechar y tratar precozmente estas complicaciones.

Los pacientes con dislipidemia mostraron una supervivencia del implante significativamente superior a los pacientes que no la tenían. Estos resultados difieren de los reportes de la literatura donde se señala una asociación con las complicaciones cardiovasculares post trasplante y que son un factor de riesgo independiente para la pérdida del implante.^{32,33} En nuestros pacientes se comportó con una epidemiología inversa. La dislipidemia es un factor pronóstico que aparece aproximadamente en 60% de los pacientes con trasplante renal y es un factor de riesgo independiente de la ECV en la población general.³³

Aunque no se han realizado grandes ensayos de intervención en pacientes trasplantados renales, se ha demostrado en investigaciones observacionales que existe una asociación entre la enfermedad vascular y la dislipidemia; además hay pruebas que asocian la dislipidemia a una menor supervivencia del injerto.³⁴

En este estudio, el hecho de encontrar la dislipidemia como un "factor protector" podría obedecer a la ausencia de un proceso inflamatorio y de desnutrición,^{35, 36} o al tiempo evolutivo del estudio que fue solo de cinco años. Hay trabajos que reportan riesgos de muerte asociados a los niveles bajos de colesterol, y lo explican por la presencia de procesos de inflamación y desnutrición vinculados además a una alta

mortalidad; observan que en los pacientes bien nutridos la relación es inversa,³⁶ por lo que sugerimos continuar con esta observación a más largo plazo.

Los pacientes mayores de 60 años mostraron una menor supervivencia con relación a los menores de esa edad y se comportaron igualmente con la supervivencia del implante. Estas diferencias no resultaron significativas, lo cual pudiera relacionarse con el reducido número de pacientes trasplantados con esta edad. La edad ha sido considerada como un factor pronóstico adverso para la supervivencia del paciente con trasplante renal. Algunos estudios han demostrado una menor supervivencia del injerto en los receptores añosos. La muerte del paciente constituyó la principal causa de pérdida del injerto, coincidiendo con reportes de la literatura.³⁷

En nuestro estudio los pacientes que presentaban HTA mostraron una menor supervivencia en el trasplante. El efecto de la HTA en los pacientes trasplantados ha sido planteado en diferentes reportes, tales como un estudio de 29,751 pacientes trasplantados de riñón, donde Opelz y colaboradores³⁸ señalan que la HTA es un factor negativo en la supervivencia de los pacientes y no solo asociado a la mortalidad del trasplantado, sino también a la supervivencia del implante. El control de la HTA pudiera disminuir el riesgo cardiovascular del paciente trasplantado.³⁹

Los pacientes trasplantados renales con hepatopatía mostraron una peor supervivencia. El porcentaje de pacientes receptores de trasplante renal seropositivos para infección por virus de la hepatitis C (VHC) oscila entre 6% y 46% y la prevalencia de enfermedad hepática varía entre 4 % y 38 %. El VHC es la principal causa de enfermedad hepática crónica en los receptores de trasplante renal. No obstante, la historia natural de la enfermedad hepática crónica en estos pacientes es muy discutida; algunos estudios han sugerido que la infección por VHC influye negativamente en la supervivencia de los receptores de trasplante renal, mientras que en otros no se puede confirmar este hallazgo. [38] Esto ha sido reportado en Cuba por Magrans y colaboradores, quienes encontraron una supervivencia del paciente de 30 % a los 7 años de realizado el trasplante. Los pacientes que reciben el injerto sin haber recibido hemodiálisis tienen una menor probabilidad de tener una hepatopatía en el momento del trasplante.⁴⁰

En nuestro estudio, los pacientes diabéticos mostraron sobrevivencia menor que los pacientes sin diabetes mellitus aunque estas diferencias no fueron significativas. La DM se asocia a un riesgo considerablemente aumentado de ECV; el riesgo es dos a cuatro veces mayor en hombres que en mujeres, comparados con las personas no diabéticas. Este exceso de riesgo no está totalmente explicado; menos de la mitad del mismo puede atribuirse a la mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos, como por ejemplo la dislipidemia y la hipertensión.⁴¹ En un estudio que incluía a 95,000 personas se confirmó la asociación de DM y complicaciones cardiovasculares.⁴² Kasiske reportó que el riesgo de enfermedad arterial coronaria y cerebro vascular era tres veces mayor en pacientes diabéticos comparados con los no diabéticos.⁴³

Los pacientes con problemas vasculares presentaron menor sobrevivencia en todo el período analizado que aquellos sin problemas vasculares, lo que resultó altamente significativo. Estos problemas influyeron fundamentalmente en el post trasplante inmediato, relacionados con trombosis vasculares, con una gran repercusión en la sobrevivencia del paciente. La trombosis arterial es una complicación poco frecuente y

se ha asociado a varios factores tales como: el injerto cuando se utiliza el riñón derecho, la historia de trombosis venosas, la nefropatía diabética en el receptor, los problemas técnicos (torsión de vasos, estenosis de la anastomosis vascular) y el desprendimiento de las placas de ateromas; también influye negativamente el estado hipovolémico perioperatorio. Al no detectarse ningún factor técnico, se recomienda el estudio del paciente para descartar alguna enfermedad trombotogénica.⁴⁴

En nuestro estudio al analizar los factores pronósticos que más influyeron negativamente en la supervivencia de los pacientes se observó que solo resultó significativa la presencia de la enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardíaca coronaria después del trasplante se encuentra entre el 6 %-14.6 % en Europa y 12.6 % a 15.1 % en EU. En su artículo, Kasiske[43] reporta que 15 años después del trasplante, 23% de los pacientes desarrolla una enfermedad coronaria, 15 % una enfermedad vascular periférica y 15 % una enfermedad cerebrovascular. La muerte con un riñón trasplantado funcionando es la causa más

frecuente de pérdida del implante renal y la ECV es la causa más frecuente de muerte después del trasplante renal.⁴⁵

Hay consenso en la comunidad científica de las limitaciones que existen por el desconocimiento de los factores pronósticos en el trasplante renal; este es un tema de estudio universal.

Los factores pronósticos aún no están totalmente precisados y no se conoce totalmente la influencia de cada uno de ellos o su interpretación, por lo que resulta imprescindible su definición. Este trabajo, aunque contiene el universo de pacientes a estudiar tiene la limitación de ser un grupo reducido con resultados que aportan conocimientos de nuestra realidad actual, útiles para realizar un trabajo de prevención y de reducción de la morbilidad y mortalidad en los pacientes trasplantados renales en este medio y en países con condiciones similares a las de Cuba.

Sobre la base de los resultados obtenidos en este estudio, se recomienda un seguimiento estrecho de estos pacientes con relación a la prevención de factores

pronósticos que puedan desencadenar o agravar posteriormente la enfermedad cardiovascular y la pérdida de la vida.

CONCLUSIONES

Los pacientes trasplantados renales en la etapa pre dialítica presentan una mejor supervivencia, lo cual sucede con los trasplantes con donante vivo. La enfermedad cardiovascular y las infecciones representan un serio problema de salud en el paciente trasplantado renal. Identificar y tratar precozmente los factores pronósticos constituye un aspecto importante para la prevención de complicaciones y mejoraría la evolución de estos pacientes. Se recomienda realizar nuevos estudios con relación a la supervivencia de pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben trasplante renal.

REFERENCIAS

1. Martín de Francisco AL. Insuficiencia renal crónica: alternativas terapéuticas. En: Arias M, Campistol JM, Morales JM, editores. Manual de trasplante renal 1. Madrid: Grupo 2 Comunicación Médica; 2005. p. 11-25.
2. Martín P, Errasti P. Trasplante renal. *Anales Sis San Navarra* 2006;9(2):79-91.
3. García de Jalon Martínez A. Trasplante renal: Técnica y complicaciones. *Actas Urol Españolas* 2003;27(9):662-77.
4. Díaz C, Ortega F, Rebollo F, Baltar JM, Álvarez R, et al. Factores predictores de supervivencia en terapia sustitutiva de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). *Nefrología* 1999;19(3):245-51.
5. Guirado L, Vela E, Clèries M, Díaz JM, Facundo C, et al. ¿Por qué el trasplante renal de donante vivo da mejores resultados que el trasplante renal de donante cadáver?. *Nefrología* 2008;28(2):159-67.
6. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 2001:1-18.
7. Barrero R, Congregado B. Cirugía de trasplante renal de donante vivo. En: Pérez JB, editor. Actualización en trasplante 2003. Sevilla: EGEA; 2003. p. 186-96.

8. Oppenheimer F. Trasplante renal del donante vivo. En: Pérez JB, editor. Actualizaciones en Trasplantes 2005. Sevilla: EGEA; 2005. p. 284-9.
9. Crespo M, Esforzado N, Ricart MJ, Oppenheimer F. Resultados a largo plazo del trasplante renal de donante vivo: supervivencia de injerto y receptor. *Arch Española Urol* 2005;58(6):537-42.
10. Mármol A, Pérez A, Muñoz L, Arce S. Program of kidney transplantation in Cuba. *Transpl Proceed* 2009;41: 3505-7.
11. Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado J, Fernández-Vega S, Gutiérrez F, et al. Cuba's kidney transplantation program. *MEDICC* 2010;12(4):38-9.
12. Almaguer M, Herrera R, Alfonso J, Magrans Ch, Mañalich R, et al. Chronic Kidney Disease in Cuba: epidemiological studies, integral medical care and strategies for prevention. *Renal Failure* 2006;28:671-6.
13. Verdecchia P, Angeli F. Séptimo informe del Joint National Committee para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. *Rev Española Cardiol* 2003;56(9):843-7.

14. Stidley CA, Hunt WC, Tentori F. Changing relationship of blood pressure with mortality over time among haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:513-20.
 15. Sherwin RS. Diabetes Mellitus. En: Cecil. Tratado de Medicina Interna, 20 ed.; 1998. p. 1449-74.
 16. Aguilar CA, Gómez FJ, Lerman I, Pérez O, Posadas C. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias; postura de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutrición* 2004;12:7-41.
 17. Alegría E, Castellano JM, Alegría A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Española Cardiol* 2008;61(7):752-64
 18. Morales JM. Manejo clínico en el periodo postrasplante. Rechazo del trasplante. En: Hernando Avendaño L, editor. *Nefrología Clínica*. Madrid: Médica Panamericana, S.A.; 2003. p. 882-95.
 19. Abdo A, González L, Ugarte JC. El proceso donación-trasplante en Cuba y en el CIMEQ durante el año 2004. En: Pérez JB, editor. *Actualizaciones en Trasplantes* 2005. Sevilla: EGEA; 2005. p. 71-3.
-
20. Felipe C, Oppenheimer F, Plaza JJ. Trasplante renal de vivo: una opción terapéutica real. *Nefrología* 2000;1:8-21.
 21. Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado J, Fernández-Vega S, Alfonzo J. Superioridad del uso de Anticuerpos Policlonales (Thymogam) en pacientes trasplantados renales en el Instituto de Nefrología, 2000-2007. *Rev Cubana Med* 2009;48(3):36-7.
 22. Barría MS, Plubins L, Rodríguez MS, Peters G, Ugarte C. Doce años de trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios. Libro de resúmenes VII Congreso Chileno de Nefrología. Santiago de Chile; 1990. p. 22.
 23. Arias M, González J. Resultados del trasplante renal. Supervivencia del paciente y del injerto. En: Ortega F, Arias M, Campistol GM, Matesanz R, Morales JM, editores. *Trasplante renal*. Madrid: Panamericana; 2007. p. 238-42.
 24. Morales Ruiz E. Trasplante renal anticipado. *Nefrología* 2008;3:123-8.
 25. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, et al. Kidney European Best Practice Guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(4):539-695.

26. Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005;18:499-504.
 27. Campistol JM. Riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado renal. *Nefrología* 2002;22(4):7-11.
 28. Morales JM, González Molina M, Campistol JM, del Castillo D, Anaya F, et al. Prevención del riesgo cardiovascular en el trasplante renal. Documento de consenso. *Nefrología* 2002;2(4):35-45.
 29. Pallardó LM. Complicaciones a largo plazo del trasplante renal. En: Hernando Avendaño L, editor. *Nefrología Clínica*. 2 ed. Madrid: Panamericana; 2003. p. 909-30.
 30. Poblete B. Sobrevida del injerto en los primeros 100 trasplantes renales del Hospital Carlos van Vuren. *Rev Méd Chile* 2001;129(7):763-72.
 31. Méndez FD, Gutiérrez C, Castellanos R, Valdivia J, Delgado E. Infecciones en pacientes trasplantados renales. *Rev Inv Medicoquirúrgicas* 2007;1(9):60.
 32. Dirks JH, Zeeuw D, Agarwa SKI, Atkins RC, Correa-Rotter R, et al. Prevention of chronic kidney and vascular disease: Toward lobar health equity The Bellagio 2004. *Kidney Int* 2005;68:1-6.
-
33. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arnorfer JA, Cibrik DM, et al. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: Trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(6):1293-6.
 34. Zeeuw D, Hillege HI, De Jong P. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int* 2005;68:25-9.
 35. Pérez García R, Rodríguez Benítez P, Jofre R, López Gómez JM, Carretero D, et al. Marcadores de inflamación en los pacientes en hemodiálisis: su valor pronóstico. CIN 2003. 3er Congreso de Nefrología por INTERNET. Disponible en:
<http://www.uninet.edu/cin2003/conf/perez/perez.html>
 36. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. Role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291(4):451-9.
 37. Palomar R, Ruiz JC, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, de Francisco ALM, et al. Influencia de la edad del receptor en la evolución del trasplante renal. *Nefrología* 2001;21(4):386-91.

38. Opelz G, Ritz ET. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998;53:217-20.
 39. Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, Madotto F, Arenare F, et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens* 2009;27(12):2458-64.
 40. Álvarez Y, Magrans C, Mármol A, Gutiérrez F. Trasplante prediálisis y posdiálisis. Estudio comparativo de trasplantes con donante fallecido. *Rev Cubana Med* 2011;50(2):2-7.
 41. Iseki K, Kamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887-93.
 42. Rocco MV, Yan G, Gassman J, Levwis JB, Ornt D, et al. Comparison of causes of death using HEMO Study and HCFA end-stage renal disease death notification classification systems: the National Institutes of Health-funded Hemodialysis: Health Care Financing Administration. *Am J Kidney Dis* 2002;39:146-53.
 43. Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2000;20:170-87.
-
44. Gutiérrez R, Reri L, Alcaraz A. Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal. En: Ortega F, Arias M, Campistol GM, Matesanz R, Morales JM, editores. *Trasplante renal*. Madrid: Panamericana; 2007. p. 117-27.
 45. González P, Hernández D, Rufino M. Morbilidad y mortalidad cardiovascular tras el trasplante renal. En: Ortega F, Arias M, Campistol GM, Matesanz R, Morales JM, editores. *Trasplante renal*. Madrid: Panamericana; 2007. p. 186-93.

Recibido: 21 de marzo del 2013

Aceptado: 3 de julio del 2013

Julio Valdivia Arencibia. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, 216 y 11B,
Siboney, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: jvarencibia@infomed.sld.cu