

Análisis de supervivencia del injerto post-trasplante renal

Fabián Antonio Dávila¹, Rubén Daniel Luna², Diana Alejandra Pardo Rey³

¹Fundación Clínica Shaio, Director de bioestadística, Bogotá, Colombia

²Fundación Clínica Shaio, Cirujano de trasplante, Bogotá, Colombia

³Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Médico y cirujano general, Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: Los pacientes post trasplante renal presentan una Supervivencia media inferior a la de población general, esta supervivencia se disminuye más cuando está relacionada con pérdida del injerto; se pretende identificar la contribución de los factores de riesgo con la pérdida del injerto.

Materiales y métodos: Estudio de Cohorte retrospectiva post-trasplante renal; se describieron las características generales de los pacientes; se calculó el RR (Riesgo relativo) para el riesgo de pérdida del injerto ($p < 0,05$) y se exploraron diferencias de supervivencia en diagramas de Kaplan Meier.

Resultados: Se analizaron 164 casos; la mediana de edad fue de 48 años; de peso fue 68 kg, de depuración de creatinina al año del trasplante de 57,17 mg/dl; la supervivencia global del injerto a 5 años fue del 88,4% y la de los pacientes del 92,1%.

El Riesgo relativo (RR) de pérdida del injerto en quienes presentaron rechazo en el primer año fue de 3,86; ($p = 0,002$).

Se encontraron diferencias significativas en la supervivencia del injerto a cinco años en pacientes mayores vs menores de cincuenta años de edad (96,8 vs 83,2 % respectivamente), la amplitud de estas diferencias se igualó posterior a los 70 meses (5,8 años).

Conclusiones: Se identificó la contribución de los factores de riesgo pretrasplante con la pérdida del injerto; encontrando a la edad como el único factor relacionado; siendo esta menor en mayores de 50 años.

Según los resultados, se sugiere realizar seguimientos más estrechos a los menores de 50 años hasta el quinto año del trasplante.

Palabras clave: Supervivencia libre de enfermedad, Rechazo del injerto / epidemiología, Rechazo de Injerto, Estadísticas de Atención Médica (fuente DeCS).

Analysis of graftpost- transplant renal survival

Abstract

Introduction: post renal transplant patients have a lower than average survival general population, this survival is decreased more when related to graft failure; It aims to identify the contribution of risk factors with graft loss.

Materials and methods: Retrospective Cohort Study renal post-transplantation; General characteristics of the patients were described; the RR (Risk ratio) was calculated for the risk of graft lost ($p < 0.05$) and survival differences Kaplan Meier diagrams were explored.

Results: 164 cases were analyzed; the median age was 48 years; weight was 68 kg, creatinine clearance annually transplant 57.17 mg / dl; overall graft survival at 5 years was 88.4% and 92.1% patients. The relative risk (RR) of graft loss in those who experienced rejection in the first year was 3.86; ($P = 0.002$). Significant differences in graft survival at five years in patients older vs younger than fifty years of age (96.8 vs 83.2%, respectively), were found the extent of these differences are equalized after 70 months (5.8 years).

Conclusions: The contribution of pre-transplant risk factors with graft loss were identified; finding Age as the Single related factor; being high in younger than 50 years. Given this results closer monitoring of patients younger than 50 years until the fifth year after transplantation is suggested.

Key words: Disease-Free Survival, Graf Rejection/epidemiology, Kidney Transplantation/mortality, Graft Rejection, Medical Care Statistics (MeSHsource).

Introducción

La enfermedad renal crónica constituye un problema de salud pública a nivel mundial; está asociada con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, ósea, alteraciones metabólicas, nutricionales e infecciosas y con mayor mortalidad. Más del 40% de los pacientes mueren en diálisis como resultado de enfermedad cardiovascular¹⁻³. El trasplante renal, es el tratamiento de elección en estos pacientes; ofreciendo mayor supervivencia y de la calidad de vida, comparado con la diálisis^{4,5}.

El presente estudio pretende describir la relación de los factores de riesgo con la pérdida del injerto de los últimos 5 años en pacientes con trasplante renal (periodo 2009 a 2014) de la Fundación Clínica Shaio.

Materiales y métodos

Se analizó una cohorte retrospectiva; los datos fueron extraídos de la base de registro y seguimiento a la cohorte de trasplante renal y exportados al software estadístico SPSS V.22.0; se describieron las características generales de los pacientes, las variables cualitativas fueron presentadas con frecuencias absolutas y relativas, las cuantitativas con medianas y rangos intercuartílicos; se exploraron los riesgos relativos para pérdida del injerto de las variables

cualitativas mediante tablas cruzadas y chi cuadrado; así como la diferencia de medias en las variables cuantitativas por medio de t de Student para muestras independientes; todas para un nivel de confianza del 95%.

Con los datos obtenidos se exploraron las diferencias en la supervivencia del injerto en diagramas de Kaplan Meier y contraste de valores mediante el log-Rank (Mantel Cox) para la diferencia de supervivencia por subgrupos, para un valor de $p < 0,05$ para la presencia de diferencias (a dos colas).

Resultados

Se revisaron 164 casos de trasplante renal; la mediana de edad fue de 48 años (Rango intercuartílico (RQ): 35 – 55 años); de peso fue de 68 kg (RQ: 60 – 73 kg); de depuración de creatinina al año de trasplante determinada por método de Cockcroft Gault fue de 57,17 mg/dl (RQ: 44,53 – 68,79); el tiempo medio de seguimiento para la supervivencia del injerto de 42,29 meses (RQ: 17,78 – 61,65 meses), con una supervivencia global del 88,4% de los injertos a 5 años; el tiempo medio de seguimiento para la Supervivencia del paciente fue de 46,68 meses (RQ: 23,47 - 64,75 meses) con una Supervivencia global 92,1% a 5 años (Tabla 1)

En los pacientes que presentaron rechazo en el primer año, el riesgo relativo (RR) de pérdida del injerto fue de 3,86; ($p = 0,002$); no se encontraron dife-

rencias significativas para el resto de los riesgos en relación con la pérdida del injerto (Tabla 2).

La supervivencia del injerto a cinco años en curvas de Kaplan Meier, mostró diferencias significativas

($p = 0,014$) comparada por edad (Mantel-Cox Log Rank) en mayores vs menores de cincuenta años (96,8 vs 83,2 % respectivamente), la amplitud de estas diferencias se igualó posterior a los 70 meses (5,8 años) (Figura 1).

Tabla 1.

Características generales (variables cuantitativas)		
Variable	Recuento	Mediana (p25 - p75)
Edad	164	48 (35 ; 55,75)
Peso	94	68 (60 ; 73)
Tiempo de seguimiento, Supervivencia Injerto (meses)	164	42,29 (17,78 ; 61,65)
Tiempo de seguimiento, Supervivencia (Meses)	164	46,68 (23,47 ; 64,75)
Cockroft Gault	53	57,170 (44,503 ; 68,795)
Supervivencia del injerto a 5 años = 88,4%		
Supervivencia del paciente a 5 años = 92,1%		

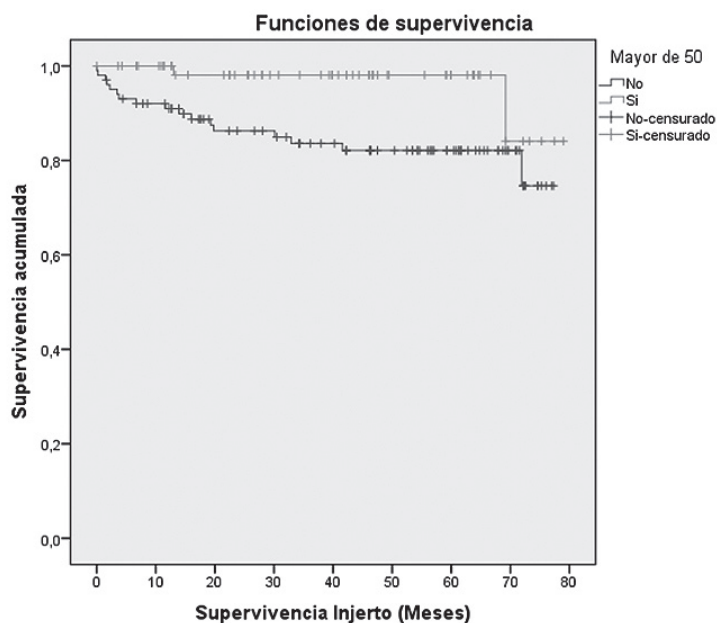
Tabla 2.

Características generales de los pacientes (Variables Cualitativas)						
Factor de Riesgo	Pérdida del injerto		Total (%)	RR (IC 95%)	P Valor	
	Si (%)	No (%)				
Rechazo en el primer año	9(5,5)	22(13,4)	31(18,9)	3,86 (8,7 ; 1,72)	0,002	
Infección oportunista en el primer año	3(1,8)	26(15,9)	29(17,7)	0,87 (2,8 ; 0,27)	0,557	
Complicaciones Quirúrgicas primer año	2(1,2)	11(6,7)	13(7,9)	1,37 (5,29 ; 0,35)	0,46	
Complicaciones inmunológicas primer año	3(1,8)	10(6,1)	13(7,9)	2,18 (6,49 ; 0,73)	0,178	
Sexo						
	Masculino	13(7,9)	97(59,1)	110(67,1)	0,94 (2,34 ; 0,38)	0,559
Donante	Cadavérico	16(9,8)	123(75)	139(84,8)	0,96 (3,05 ; 0,3)	0,582
Anticuerpos Citotóxicos positivos	1(1,7)	1(1,7)	2(3,3)	5,81 (29,41 ; 1,15)	0,192	
HBcAG IgG	1(1,7)	5(8,3)	6(10)	1,8 (12,99 ; 0,25)	0,484	
CMV IgG	6(10)	50(83,3)	56(93,3)	*	*	

n = 164 pacientes; *dato no calculado (subgrupos menores a 5 elementos); CMV IgG: Inmunoglobulina G para citomegalovirus; HBcAG IgG: Inmunoglobulina G para antígenos del Core para el virus de la hepatitis B

Figura 1.

Supervivencia del injerto en mayores y menores de 50 años.



Mayor de 50	N total	N de eventos	Censurado	Log Rank (Mantel-Cox)
No	101	17	84 (0,832)	0,0143
Si	63	2	61 (0,968)	
Global	164	19	145 (0,884)	

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Mayor de 50.

Tabla 3.

Características de los pacientes que presentaron pérdida del injerto (Variables Cuantitativas)

Variable (IC 95%)	Diferencia de medias P Valor	
Tiempo de seguimiento, Supervivencia Injerto (Meses)	-24,62 (-35,34 ; -13,9)	0,000
Tiempo de seguimiento, Supervivencia (Meses)	5,51 (-8,57 ; 19,59)	0,213
Porcentaje de reactividad de anticuerpos clase I	26% (-17% ; 69%)	0,092
Porcentaje de reactividad de anticuerpos clase II	25% (-23% ; 72%)	0,122
Edad	-7,72 (-14,18 ; -1,26)	0,010

Discusión

Se realizó un estudio descriptivo a una cohorte de pacientes de trasplante renal, se exploraron factores de riesgo para pérdida del injerto y se compararon las tasas de supervivencia entre los factores de riesgo que expresaron diferencias significativas.

Ninguno de los pacientes de la cohorte presentó como antecedente al trasplante HIV, VDRL, HBsAG, HBcAG IgM, VHC ni CMV IgM positivos.

La incidencia de rechazo durante el primer año reportada en esta cohorte fue inferior a lo reportado por otros estudios (18,9%), pudiendo explicar la alta tasa de supervivencia del injerto en nuestros pacientes a 5 años (88,4%)⁶⁻⁸.

La tasa global de pérdida del injerto fue similar a la reportada por otras cohortes⁹.

En el estudio de Campbell SB del 2013, se encontraron tiempos de supervivencia del paciente y supervivencia del injerto superiores para el caso de donante vivo^{10,11}; en este estudio, la pérdida del injerto entre los grupos de donante vivo y cadavérico no mostró diferencia significativa ($p < 0,582$).

La infección aguda por citomegalovirus (CMV) en el paciente post trasplante renal, se ha relacionado con un efecto citopático en las células epiteliales glomerulares y tubulares, con alteración de las moléculas de adhesión e inflamación resultando en nefritis intersticial; explicando la menor supervivencia del injerto a largo plazo¹²; se ha demostrado que un esquema de profilaxis anti-viral en los pacientes seronegativos reduce la incidencia de esta infección en el postrasplante y el riesgo de pérdida del injerto¹³; en el presente estudio, se presentaron limitaciones

en el tamaño de muestra para explorar asociaciones por subgrupo, impidiendo establecer la asociación del CMV con la pérdida del injerto.

La mediana de tasa de filtración glomerular (Cockcroft-Gault) al año de trasplante fue similar a la reportada en otros estudios¹⁴.

No se observaron neoplasias durante el tiempo de seguimiento a esta cohorte.

Las limitaciones del presente estudio corresponden con la de los estudios de cohorte, la exposición no fue asignada de manera aleatoria por lo que no prueban necesariamente causalidad; como fortaleza se cuenta con datos del estrecho seguimiento de los pacientes por lo que las pérdidas no constituyeron un inconveniente y dado el tamaño de la serie, se pudieron generar comparaciones entre subgrupos.

Conclusiones

Se identificó la contribución de los factores de riesgo pretrasplante con la pérdida del injerto; encontrando a la edad como el único factor relacionado; siendo esta menor en pacientes mayores de 50 años.

Los resultados sugieren como recomendación un seguimiento más estrecho a los menores de 50 años hasta el quinto año del trasplante (posterior a este momento el riesgo mostró ser similar para toda la población).

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Jha V, Wang AYM, Wang H. The impact of CKD identification in large countries: The burden of illness. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012.
2. Jha V, Modi GK. Cardiovascular disease: The price of a QALY-cost-effectiveness of statins in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2013;1-2.
3. Jha V, García-García G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(1474-547X (Electronic)):260-72.

4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725–30.
5. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int*. 1996;50(1):235–42.
6. Hamida F Ben, Barbouch S, Bardi R, Helal I, Kaaroud H, Fatma L Ben, et al. Acute rejection episodes after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(3):370–4.
7. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(7):1538–46.
8. Shin M, Park JB, Kwon CHD, Joh JW, Lee SK, Kim SJ. Enhanced significance of donor-recipient age gradient as a prognostic factor of graft outcome in living donor kidney transplantation. *World J Surg*. 2013;37(7):1718–26.
9. Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andrés A, González-Molina M, Oppenheimer F, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2012;27(suppl_4):39–46. Available from: http://ndt.oxfordjournals.org/content/27/suppl_4/iv39.full
10. Campbell SB, Hothersall E, Preston J, Brown AM, Hawley CM, Wall D, et al. Frequency and severity of acute rejection in live- versus cadaveric-donor renal transplants. *Transplantation*. 2003;76(10):1452–7.
11. Eghlim N, Behzad E, Lesan PM, Vahid P, Reza FM. Does Kidney Transplantation with deceased or living donor affect graft survival? *Nephro Urol Mon*. 2014;6(4):e12182.
12. Cainelli F, Vento S. Infections and solid organ transplant rejection: A cause-and-effect relationship? *Lancet Infectious Diseases*. 2002. p. 539–49.
13. Fernández-Ruiz M, Arias M, Campistol JM, Navarro D, Gómez-Huertas E, Gómez-Márquez G, et al. CMV prevention strategies in seropositive kidney transplant recipients: an insight into current clinical practice. *Transpl Int*. 2015;28(9):1042–54.
14. Ayub S, Zafar MN, Aziz T, Iqbal T, Khan S, Rizvi SAH. Evaluation of renal function by cystatin C in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2014 Feb;12(1):37–40.