

HISTOCOMPATIBILIDAD HLA Y DESENLACES CLÍNICOS ADVERSOS EN
TRASPLANTE RENAL

ANGEL ROLANDO GALVAN MARIN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2016

HISTOCOMPATIBILIDAD HLA Y DESENLACES CLÍNICOS ADVERSOS EN
TRASPLANTE RENAL

ANGEL ROLANDO GALVAN MARIN

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Medicina Interna

Asesores

CLAUDIA HERNANDEZ

Internista Nefróloga

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

Docente Postgrado Medicina Interna Universidad Surcolombiana

Asesor epidemiológico:

GIOVANNI CAVIEDES PEREZ

Internista, Farmacólogo clínico y Epidemiólogo

Coordinador y docente postgrado Medicina Interna Universidad Surcolombiana

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2016

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Enero del 2016.

DEDICATORIA

A mis padres y familiares por el apoyo constante.

A Dios por la inmensa compañía y apoyo en momentos difíciles

*A Adriana por el amor incondicional... aprendí que lo es todo
en la vida
porque los miedos nacen de la fatiga y la soledad.*

ANGEL ROLANDO

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

A la Doctora Claudia Hernández, Mentora y humanista: por su paciencia y apoyo incondicional, gracias por encaminarme en la ciencia y arte de la nefrología.

Al Doctor Giovanni Caviedes, Por el compromiso acérrimo con el postgrado y su honrada voluntad. “Hay muchas personas que se esfuerzan por alcanzar nobles ideales, la vida está llena de heroísmo...” *Desiderata*

A la Doctora Gina Quintero, por su atenta disposición colaborativa y el papel Protagónico en la unidad Surcolombiana de trasplantes.

A la Universidad Surcolombiana, Facultad de Salud, por crear estos espacios para el desarrollo de esta especialización.

A todos, Mil Gracias...

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	16
1. JUSTIFICACION	17
1.1 CONVENIENCIA	17
1.2 RELEVANCIA SOCIAL	17
1.3 INPLICACIONES PRÁCTICAS	17
1.4 VALOR TEORICO	18
2. OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVOS GENERALES	19
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	19
3. MARCO TEORICO	20
3.1 TRASPLANTE RENAL	20
3.2 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON FRACASO DEL INJERTO	21
3.3 PRUEBAS PRE TRASPLANTE	21
3.4 HLA (HUMAN LEUKOCYTE ANTIGENS)	22
3.5 PRUEBAS CRUZADAS LINFOCITARIAS	22
3.6 ANTICUERPOS Anti Anti-HLA (PRA)	22
3.7 PUNTAJES O INDICE DE RIESGO EN TRASPLANTE RENAL	23
3.8 TERAPIA INMUNOSUPRESORA	23
3.9 RECHAZO TRASPLANTE RENAL	24
3.10 OTROS ANTICUERPOS INVOLUCRADOS EN EL RECHAZO	26
3.10.1 Disfunción crónica del injerto	26
3.10.2 Complicación por neoplasias	26
3.10.3 Situación nacional	26
3.10.4 Antecedentes locales	27
3.11 EL PAPEL DEL HLA EN EL TRASPLANTE RENAL	27
3.12 LA REALIDAD DE LOS RASPLANTES ABO y HLA INCOMPATIBLES	28

	Pág.	
4.	FORMULACION DEL PROBLEMA	30
5.	DISEÑO METODOLOGICO	32
5.1	TIPO DE ESTUDIO	32
5.2	POBLACION	32
5.3	MUESTRA	32
5.4	CRITERIOS DE INCLUSION	32
5.5	CRITERIOS DE EXCLUSION	32
5.6	VARIABLES DEPENDIENTES	32
5.7	VARIABLES INDEPENDIENTES	33
5.8	HIPOTESIS NULA	33
5.9	HIPOTESIS ALTERNA	33
5.10	INSTRUMENTO	34
6.	ASPECTOS ESTADISTICOS	35
6.1	ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACION	35
6.2	RECURSOS	35
6.2.1	Recursos humanos	35
6.2.2	Fuentes de financiación	36
7.	CONSIDERACIONES ETICAS	37
7.1	CONFIDENCIALIDAD	37
7.2	ALCANCE	37
7.3	IMPACTO Y BENEFICIO	37
7.4	SEGURIDAD DEL PACIENTE	38
7.5	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	38
7.6	PRESUPUESTO	39
8.	RESULTADOS	40
8.1	ANALISIS UNIVARIADO	40
8.1.1	Caracterización sociodemográfica	40
8.1.2	Numero de incompatibilidades HLA	42
8.2	CAUSAS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA (ERC)	43

	Pág.	
8.3	COMPLICACIONES POS TRASPLANTE	44
8.4	PREVALENCIA DE ÉXITO- FRACASO DE LOS TRASPLANTES RENALES	45
8.4.1	Tiempo durante el cual se presentaron los desenlaces primarios	45
8.5	OTRAS VARIABLES DE INTERES	46
8.6	ANÁLISIS BIVARIADO	46
8.6.1	Numero de histocompatibilidades HLA donante-receptor y relación en la sobrevida de injertos renales a 1, 3 y 5 años	46
8.6.2	Otras variables y relación en la sobrevida de injertos renales a 1, 3 y 5 años	48
8.6.3	Análisis de supervivencia en relación al número de incompatibilidades HLA	50
9.	DISCUSION	52
10.	CONCLUSIONES	57
	REFERENCIAS BLIOGRAFICAS	58
	ANEXOS	63

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Distribución porcentual de las características sociodemográficas de los pacientes del programa de trasplante renal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva a 5 años	41
Tabla 2	Numero de incompatibilidades HLA	42
Tabla 3	Causas de la ERC	44
Tabla 4	Modelo bivariado del número de histocompatibilidades HLA donante/receptor en relación a desenlace primario (perdida del injerto o muerte del receptor)	47
Tabla 5	Modelo bivariado de las características sociodemográficas y complicaciones pos trasplante en relación a pérdida del injerto o muerte del receptor	49

LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1	Numero de incompatibilidades HLA	43
Grafica 2	Tiempo durante el cual se presentaron los desenlaces primarios	45
Grafica 3	Numero de incompatibilidades y desenlace primario	47
Grafica 4	Análisis de supervivencia en relación al número de incompatibilidades HLA	51

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Acta de aprobación comité Bioética	64
Anexo B Matriz de variables	66
Anexo C Análisis estadístico	74
Anexo D IMC pre trasplante	78

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica terminal es un problema de salud pública en Colombia y el mundo. En los últimos años se ha disparado su incidencia con aumento de los pacientes en listas de espera en un medio donde la escasa cultura de donación continúa siendo una limitante. La etiopatogenia del rechazo es multifactorial, dentro de los principales determinantes de los resultados se encuentra la histocompatibilidad HLA. Buscamos identificar el número de histocompatibilidades HLA donante-receptor y su posible relación en la sobrevida de injertos renales en el centro de referencia del sur de Colombia.

Metodología: Estudio analítico de tipo cohorte retrospectivo en pacientes receptores de trasplante renal cadavérico en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva con seguimiento a 1,3 y 5 años analizando la sobrevida del injerto y paciente en relación al número de histocompatibilidades HLA. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 23 en periodo de prueba para análisis descriptivo univariado, análisis multivariado para cálculo de Odds Ratio (OR) con IC 95%, prueba exacta de Fisher/chi cuadrado con significancia de $p < 0,05$ y análisis de la supervivencia con el método de Kaplan Meier.

Resultados: Se estudiaron un total de 110 pacientes con 26 desenlaces primarios de pérdida injerto/muerte del receptor entre febrero de 2007 a noviembre de 2010. El 58.2% son pacientes de sexo masculino con edades entre los 30 y 60 años. El número de incompatibilidades HLA osciló entre un valor mínimo de 2 y máximo de 6 (ningún paciente de la muestra estudiada tenía 0 o 1 incompatibilidades). La principal casusa de ERC fue desconocida (51.9%) seguida HTA, diabetes mellitus y glomerulonefritis. La prevalencia de fracaso fue del 16,4%. En el análisis bivariado no se identificó asociación entre el número de incompatibilidades HLA donante-receptor y pérdida del injerto/muerte del receptor ni tampoco en el análisis de la sobrevida con el método de Kaplan Meier ($p=0,902$). Como posibles factores de riesgo se hallaron el PRA cualitativo de clase I ($p=0,007$, OR: 4,5), PRA cualitativo de clase II ($p=0,036$, OR: 6,28), tiempo desde ingreso a lista de espera y trasplante mayor a 13 años ($p=0,03$, OR: 9.0), ACV como causa de muerte del donante ($p=0,43$, OR: 3,54) y el tiempo de isquemia fría mayor a 12 horas ($p=0,031$, OR: 3,17). Variables como la ocupación, edad, sexo y estrato social no tienen relación estadísticamente significativa.

Conclusiones: La Histocompatibilidad HLA donante-receptor en trasplante renal juega hoy en día un papel menor respecto al desenlace pérdida del injerto o muerte del receptor. El PRA de Clase I y II, la isquemia fría y el tiempo en lista de espera son importantes determinantes en la supervivencia del injerto.

Palabras Claves: HLA, PRA, Histocompatibilidad, Trasplante renal, Enfermedad renal crónica terminal, Inmunosupresión, rechazo del injerto, Tiempo en lista de espera, Trombosis vascular, isquemia fría.

ABSTRACT

Introduction: chronic kidney disease is a public health problem in Colombia and the world. In recent years it has soared with increased incidence of patients on waiting lists in an environment where small donation culture still limiting. The rejection is multifactorial, the HLA histocompatibility is a main determinants of results. We sought to identify the number of donor-recipient HLA histocompatibility and its possible bearing on the survival of renal grafts in one center of reference of southern Colombia.

Methodology: Retrospective cohort study in patients receiving cadaveric renal transplantation at the Hospital Universitario Hernando Moncaleano de Neiva followed up at 1, 3 and 5 years analyzing the graft and patient survival in relation to the number of HLA histocompatibility's. It was used the IBM SPSS version 23 program on probation for descriptive univariate analysis, multivariate analysis to calculate odds ratio (OR) with IC95%, Fisher exact test / chi square with significance of $p < 0.05$ and survival analysis with the Kaplan Meier method.

Results: A total of 110 patients were studied with 26 primary outcomes of graft loss / death receptor from February 2007 to November 2010. The 58.2% were male patients with aged between 30 and 60 years. The number of HLA incompatibilities ranged from a minimum of 2 and maximum of 6 (no patients in the sample had either 0 or 1 incompatibilities). The main casus of CKD was unknown (51.9%) followed by hypertension, diabetes mellitus and glomerulonephritis. The prevalence of failure was 16.4%. In bivariate analysis no association between the number of donor-recipient HLA incompatibilities and graft loss / death receptor was identified. Neither in the analysis of survival with Kaplan Meier ($p = 0.902$). Possible risk factors were found qualitative PRA Class I ($p = 0.007$, OR: 4.5), qualitative PRA Class II ($p = 0.036$, OR: 6.28), time in waiting list more than 13 years ($p=0,03$, OR: 9.0), stroke as the cause of donor death ($p = 0.43$, OR = 3.54) and cold ischemia time greater than 12 hours ($p=0,031$, OR: 3,17). Variables such as occupation, age, sex and social status are not statistically significant relationship.

Conclusions: Histocompatibility HLA donor-recipient in kidney transplantation today plays a minor role with respect to the primary endpoint graft loss or death receptor. The PRA Class I and II, cold ischemia time and the waiting list are important determinants in graft survival.

Key words. HLA,PRA,Histocompatibility, renal transplantation, chronic renal disease, immunosuppression, graft rejection, time on the waiting list, vascular thrombosis, cold ischemia.

INTRODUCCION

La enfermedad renal crónica terminal (tasa de filtración glomerular inferior a 15mL/min/1,73 m²) afecta aproximadamente 24000 pacientes en el territorio colombiano¹. A nivel mundial el trasplante renal es reconocido como la terapia de elección en la insuficiencia renal crónica terminal ya que prolonga la supervivencia del paciente, mejora la calidad de vida y disminuye el costo de la atención médica a largo plazo en comparación con las terapias de diálisis².

En los últimos años por motivo del aumento poblacional con mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares crónicas se ha disparado la incidencia de enfermedad renal crónica; como consecuencia han aumentado los pacientes en listas de espera para trasplante y el mejor método de asignación de los limitados riñones de donantes sigue siendo controvertido.

Dentro de las principales determinantes de los resultados del trasplante renal se encuentra la compatibilidad HLA, ABO, diabetes, hipertensión arterial, fármacos, infecciones, tiempo de isquemia, factores técnicos relacionados con la cirugía entre otros. En nuestro país la escasa cultura de donación continúa siendo una limitante de la oferta de órganos disponibles para trasplante.

Gracias a la introducción de potentes inmunosupresores los trasplantes renales incompatibles HLA y ABO se proponen como estrategia para mitigar la escases de donantes y reducir los tiempos en lista de espera, a pesar de esto la supervivencia del injerto a largo plazo continua invariable lo que sugiere que la etiopatogenia del rechazo es multifactorial: estos interrogantes estimulan en la actualidad amplios estudios en diferentes centros científicos del mundo.

Para contribuir en la respuesta a estos interrogantes desde la epidemiología local, la presente investigación tiene como propósito describir los resultados globales de un programa de trasplante renal en un centro de referencia del suroriente Colombiano haciendo énfasis en los resultados clínicos adversos según la histocompatibilidad HLA donante-receptor.

1. JUSTIFICACION

1.1 CONVENIENCIA

La importancia de la histocompatibilidad como factor decisivo en la distribución de los riñones de donantes constituye un punto controversial con efectos económicos potenciales, especialmente para una población como Colombia donde los pacientes que ingresan a diálisis tienen una edad avanzada (mediana 65 años), ingresan de forma no programada (urgencias) y un importante porcentaje de pacientes vive en zona rural o lejos del centro de diálisis³ con las implicaciones que esto conlleva.

1.2 RELEVANCIA SOCIAL

En el último censo realizado por el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo para diciembre de 2013 en el territorio nacional 1604 pacientes con enfermedad renal crónica terminal estaban en lista de espera: el total de trasplantes de riñón realizados para ese año fue de 691. El promedio de días en lista de espera fue de 317 (1 día - 2429 días). Este estudio tiene relevancia social por las implicaciones de caracterizar la población de receptores de trasplante renal en un centro de referencia del suroriente colombiano y ayudar en la búsqueda de soluciones a interrogantes en una patología de alto costo.

1.3 INPLICACIONES PRÁCTICAS

La supervivencia del injerto renal está sujeta a múltiples variables entre ellas la histocompatibilidad HLA, situación que se ha podido solventar parcialmente con las modernas terapias de inmunosupresión. A pesar de la discrepancia de datos en la literatura con respecto a los resultados de sobrevida del injerto renal, el trasplante con incompatibilidades HLA es una estrategia para mitigar los escasos donantes y reducir los tiempos en lista de espera.

Determinar cuál es la influencia de la Histocompatibilidad HLA respecto a desenlaces clínicos adversos (reingreso a diálisis o fallecimiento del paciente con riñón funcional) en los pacientes receptores de trasplante renal del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo dadas las diferencias teóricas que implican las frecuencias génicas HLA que están determinadas por nuestra raza mestiza.

1.4 VALOR TEORICO

Aportar conocimiento de la epidemiología local de la terapia de trasplante renal y estimular futuros estudios epidemiológicos para definir causalidad directa con desenlaces clínicos adversos del paciente receptor de injerto renal.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GENERALES

Identificar el número de histocompatibilidades HLA donante-receptor y su posible relación en la sobrevida de injertos renales en el programa de trasplante renal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva a 1,3 y 5 años.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las variables sociodemográficas de los pacientes del programa de trasplante renal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

- Analizar la sobrevida del injerto respecto al número de histocompatibilidades HLA donante-receptor.

- Identificar otras posibles variables de riesgo o protección que estén relacionadas de manera estadísticamente significativa con la sobrevida de injertos renales.

- Describir por periodos de tiempo las principales complicaciones de interés clínico en los pacientes receptores de trasplante renal.

3. MARCO TEORICO

3.1 TRASPLANTE RENAL

El trasplante de riñón humano es el tratamiento de elección en la insuficiencia renal crónica avanzada. La supervivencia del injerto es variable dependiendo de las poblaciones estudiadas pero en términos generales al año se aproxima a 90% en injertos de donante cadavérico y 95% en los injertos de donante vivo. El trasplante de donante vivo tiene en comparación con el trasplante cadavérico mejores resultados fruto de mayor compatibilidad HLA, facilidad de planear el momento óptimo del trasplante renal y un riesgo perioperatorio mínimo⁴. Sucede eso sí, que la incidencia desbordada de la enfermedad renal crónica terminal no solo en Colombia sino a nivel mundial ha opacado esta alternativa terapéutica.

A pesar del conocimiento acumulado en trasplante, a largo plazo gran parte de los injertos fallan debido al rechazo crónico cuya patogenia no se conoce bien. El número de casos de enfermedad renal crónica estadio terminal incrementa cada año, cosa que no sucede proporcionalmente con el número de donantes disponibles. A largo plazo se puede predecir que este desequilibrio seguirá aumentando debido a la frecuencia cada vez mayor de obesidad y diabetes en el mundo. En Colombia y la mayoría de países el comercio de órganos es ilegal.

Antes del trasplante los receptores potenciales deben someterse a una evaluación exhaustiva comparando los riesgos y beneficios. En general se espera que tengan una expectativa de vida mayor a 5 años con enfermedad cardiovascular controlada, ausencia de infecciones latentes y neoplasias. La infección por VIH en el receptor es un punto de debate en la actualidad donde ya no se considera una contraindicación absoluta. Esta ampliamente demostrado que pacientes infectados por VIH cuidadosamente seleccionados tienen tasas de supervivencia altas a 3 y 5 años^{5,6} sin aumento de las complicaciones.

Los donantes pueden ser cadáveres o voluntarios vivos: en el último caso se busca que los antígenos HLA sean lo más compatibles posible así como la igualdad de grupo sanguíneo ABO, no obstante es posible trasplantar un riñón de un donante tipo O a un receptor tipo A, B o AB. El sistema Rh no se expresa en el tejido trasplantado. Generalmente el donante no presenta ninguna complicación luego de la nefrectomía, aunque está demostrado que después de la donación, los donantes negros en comparación con los donantes blancos tienen un mayor riesgo de hipertensión arterial (OR 1,52. IC95% 1,23 - 1,88), diabetes mellitus (OR 2,31. IC 95%, 1,33-3,98) y enfermedad renal crónica (OR 2,32. IC95% 1,48-3,62)⁷.

3.2 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON FRACASO DEL INJERTO

El mega registro norteamericano *United Network for Organ Sharing (UNOS)/Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)*³⁸ encontró que la edad del donante, raza negro, receptor negro, incompatibilidad HLA y creatinina elevada a 1 año después del trasplante se relacionan con fracaso del injerto a largo plazo. Estos mismos factores han sido hallados en distintas latitudes, como por ejemplo en Irán⁸.

El riesgo de fracaso del injerto aumenta cuando el donante es anciano y cuando el riñón ha permanecido almacenado durante un periodo prolongado: más sin embargo la supervivencia a largo plazo de los injertos renales de donantes mayores de 60 años de edad puede ser excelente si los injertos son evaluados histológicamente antes de la implantación⁹. Las pruebas de compatibilidad de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA son el requisito inmunológico para predecir los mejores resultados, no obstante hasta el 5% de los aloinjertos renales con HLA idéntico sufre rechazo en las primeras semanas después del trasplante lo que puede corresponder a antígenos no-HLA u otros fenómenos no inmunológicos, todo lo anterior es motivo de amplia discusión y estudio en la actualidad.

Se podrían resumir¹⁴ como determinantes pre trasplante que influyen en la sobrevida del injerto los factores del donante (donante cadavérico, asistolia, comorbilidad y tiempo de isquemia fría), factores del receptor (desproporción, obesidad, comorbilidad, tabaquismo y polimorfismos genéticos) y factores inmunes (sensibilización previa, trasplante previo y compatibilidad HLA).

3.3 PRUEBAS PRE TRASPLANTE

Estos estudios de laboratorio buscan valorar la compatibilidad antigénica receptor/donante. Son principalmente el grupo sanguíneo ABO/Rh, la tipificación de los antígenos HLA de clase I -II, las pruebas cruzadas linfocitarias y los anticuerpos anti-HLA mediante un panel de linfocitos o antígenos HLA purificados (PRA por sus siglas en ingles).

3.4 HLA (HUMAN LEUKOCYTE ANTIGENS)¹⁰

Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) están conformados por un grupo de genes en el brazo corto del cromosoma 6 humano (segmento 6p21.3). Se heredan de manera mendeliana y codominante constituyendo un fenotipo HLA individual. Los de clase I que se denominan HLA-A, -B y -C, son expresados en la mayoría de las células y plaquetas conformando los puntos diana para las reacciones inmunes contra tejidos y órganos trasplantados. Los HLA de clase II constituidos por HLA-DP, -DQ y -DR se encuentran solamente en las células propias del sistema inmunológico como macrófagos, linfocitos B y T, células dendríticas y están más relacionados con inmunorregulación. Los antígenos de clase III son un grupo de genes que controlan a un grupo heterogéneo de proteínas como las activadoras del complemento así que no intervienen propiamente como antígenos en los trasplantes.

La función normal de los antígenos HLA propios es presentar antígenos extraños al linfocito iniciando la respuesta inmune. El tipo de reconocimiento sirve para clasificar los linfocitos T en dos grandes subpoblaciones: Linfocitos CD8 (+) citotóxicos que reconocen antígenos en asociación con HLA clase I y linfocitos CD4 (+) que reconocen antígenos en asociación con HLA clase II.

En los individuos genéticamente no relacionados como el caso del donante cadavérico no se identifican haplotipos, en su lugar se habla de número de antígenos o alelos que comparten (tres pares del HLA A, B y DR) siendo así, que cero disparidades son seis antígenos iguales (alta compatibilidad) o seis disparidades (compatibilidad nula).

3.5 PRUEBAS CRUZADAS LINFOCITARIAS¹⁰

Detecta anticuerpos anti HLA preformados con la finalidad de evitar un rechazo hiperagudo o pérdida temprana del injerto. Se realiza mediante prueba de microlinfocito toxicidad o citometría de flujo.

3.6 ANTICUERPOS Anti Anti-HLA (PRA)¹⁰

Indican el grado de aloinmunización humoral y se expresan como porcentaje de reactividad siendo el máximo 100%. Existen múltiples técnicas empleadas como lo

son el ensayo de linfocitotoxicidad, ELISA y la citometría de flujo (método de elección). En el protocolo que implemente cada institución debe estar basado principalmente en identificar y monitorear periódicamente la producción de anticuerpos anti-HLA tanto en pacientes no sensibilizados como en sensibilizados (títulos).

3.7 PUNTAJES O INDICE DE RIESGO EN TRASPLANTE RENAL¹¹

Aunque existen muchos puntajes, el más usado es el KDRI (kidney donor risk index) desarrollado por Rao y colaboradores¹² que proporciona una puntuación de riesgo continuo al analizar 14 factores de los donantes y receptores (incluyen talla y peso de los donantes, tabaquismo, hepatitis C, compatibilidad ABO, etc.) proporcionando una idea del aumento del riesgo de fracaso del injerto o muerte asociada con el uso de un órgano en particular.

Existen algunas dudas sobre su capacidad de predicción en ciertos subgrupos de donantes, no obstante el KDRI puede proporcionar candidatos a trasplante con una sopesada aceptación de los órganos de alto riesgo.

3.8 TERAPIA INMUNOSUPRESORA

La inmunosupresión constituye el primer gran paso en la terapia de trasplantes a nivel mundial. Ha evolucionado desde sus inicios en los años cincuenta con irradiación subletal corporal hasta la era actual de potentes fármacos orales. Pese a la efectividad de los compuestos todavía no se ha superado la susceptibilidad a infecciones y neoplasias. La función renal después del trasplante se asocia con un gran número de factores de riesgo. Lo que vienen mostrando los diferentes registros es mejoría entre el tercer y sexto mes, mientras que el deterioro entre el tercer o sexto mes y el mes 12 mejoró significativamente. Esta modificación coincide con la introducción de micofenolato mofetil y tacrolimus¹³. La introducción en la práctica clínica de los nuevos agentes inmunosupresores se asoció a disminución de la tasa de rechazo agudo del 40-50% al 10-15%. Hoy en día el rechazo agudo es una causa infrecuente de pérdida del injerto (1-2%)¹⁴.

Azatioprina: Análogo de la mercaptopurina que inhibe la síntesis del DNA, RNA o ambos. Empezó como los primeros fármacos de uso clínico en trasplantes substituido en la actualidad por otros más potentes. Su posología es 1.5 a 2 mg/kg/día como ahorrador de dosis de ciclosporina. Produce principalmente leucopenia y trombocitopenia. También esta reportada ictericia, anemia y alopecia.

Mofetilo micofenolato: Tiene un mecanismo de acción es similar a la azatioprina con efectos adversos en el tracto digestivo (hepatotoxicidad, mucositis) con menor supresión medular. Es más potente para manejar el rechazo. Su posología varía entre 2 a 3 g/día divididos en tres o cuatro dosis.

Glucocorticoides: Se utilizan inmediatamente antes del trasplante, como coadyuvantes en la inmunosupresión crónica y para el manejo del rechazo. Los efectos secundarios obligan a reducir la dosis al punto más conveniente. Para el tratamiento del rechazo agudo se utiliza metilprednisolona 0.5 a 1.0 gr al día durante tres días. Para el mantenimiento las dosis de prednisona se sitúan entre 10 a 15 mg/día.

Ciclosporina: Bloquea la producción de IL-2 y otras citocinas pro inflamatorias inhibiendo así la proliferación de células T. Sus efectos tóxicos son nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblor, dislipidemia, hiperplasia gingival y diabetes.

Tacrolimús: Macrólido que induce bloqueo en la síntesis de citocinas, puede estimular la producción del TGF- β . Sus efectos secundarios son similares a la ciclosporina pero no produce hirsutismo e hiperplasia gingival.

Sirolimús: Otro macrólido fúngico que inhibe las vías del factor de crecimiento en las células T impidiendo la respuesta a la IL-2 y otras citocinas.

Globulinas anti linfocito: Son compuestos que suprimen la inmunidad celular. En el trasplante renal de humanos la molécula más utilizada es la timoglobulina (concentrado globulínico antitimocito de conejo).

3.9 RECHAZO TRASPLANTE RENAL

Es un fenómeno complejo donde intervienen mecanismos celulares y humorales. El rechazo celular es mediado por linfocitos que reaccionan contra antígenos HLA expresados en el órgano trasplantado. Los linfocitos CD4+ reaccionan a la incompatibilidad de la clase II (HLA-DR) proliferando y produciendo citocinas. Los precursores del linfocito CD8+ citotóxico reaccionan especialmente a los antígenos de la clase I (HLA-A y HLA-B).

Existen antígenos no HLA como por ejemplo el sistema antigénico endotelial específico o el antígeno tubular que puede causar rechazo. Se ha establecido la importancia de la inmunidad innata en el rechazo del trasplante renal, particularmente células natural killer ya que expresan receptores de tipo inmunoglobulina en su superficie, Manna y colaboradores han investigado su influencia en los resultados a 5 años¹⁵.

El cuadro clínico rara vez se caracteriza por fiebre y dolor del injerto, lo que significa que puede manifestarse solo como elevación de la creatinina sérica con o sin disminución del gasto urinario. La ecografía con Doppler o la angiografía por resonancia magnética son herramientas útiles en la sospecha de rechazo gracias a que permiten valorar cambios en el flujo vascular renal, así mismo se debe descartar obstrucción de la vía urinaria o complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico. Se debe realizar biopsia para demostrar histológicamente el rechazo, sobre todo por la confusión que se puede presentar con el uso concomitante de ciclosporina en un paciente trasplantado en el contexto de elevación de azoados.

Los tipos principales de rechazo pueden resumirse en¹⁶:

- Rechazo hiperagudo: Esta mediado por anticuerpos anti-HLA o anti-AB preformados. Es infrecuente debido a la compatibilidad ABO donante-receptor y a la realización sistemática de pruebas de histocompatibilidad antes del trasplante. Habitualmente sucede a partir de 5 días postrasplante. Este tipo de rechazo responde bien a los bolos de esteroides.

- Rechazo humoral agudo: Es más probable durante los 3 primeros meses después del trasplante. Los hallazgos típicos son inmunotinción positiva para C4d o anticuerpos anti-HLA, este rechazo conlleva un peor pronóstico porque es más difícil de tratar.

- Rechazo crónico del aloinjerto: Es un proceso inmunológico más raro y lentamente progresivo con características histológicas inespecíficas o anticuerpos anti-HLA.

Si los anticuerpos anti HLA están presentes se debe realizar una biopsia, si el resultado de la biopsia es positivo, se recomienda el tratamiento del rechazo con los regímenes específicos¹⁷.

3.10 OTROS ANTICUERPOS INVOLUCRADOS EN EL RECHAZO

La compatibilidad perfecta HLA-A, HLA-B y HLA-DR no garantiza que el trasplante renal esté libre de rechazo. Algunos trasplantes de riñón fracasan a pesar de esto lo que sugiere la actividad de otros antígenos. El complejo mayor de histocompatibilidad de clase I- Cadena relacionada A (MICA) puede provocar la producción de anticuerpos. Está demostrado por Zou y colaboradores¹⁸ que la pre sensibilización de los receptores contra antígenos MICA se asocia con un aumento de la frecuencia de pérdida del injerto y podría contribuir a la pérdida de aloinjerto entre los receptores con 0 incompatibilidades HLA.

3.10.1 Disfunción crónica del injerto. La mejor definición es la propuesta en el documento de Consenso de la sociedad española de nefrología en su edición 2012¹⁹, donde se define esta entidad como una condición clínico patológica de origen multifactorial caracterizada por un progresivo descenso del filtrado glomerular, en general asociado a proteinuria e HTA que se expresa a nivel histológico por fibrosis intersticial y atrofia tubular. Es un diagnóstico de exclusión.

3.10.2 Complicación por neoplasias. Aunque no es el tema de este proyecto se nombra que hay tres situaciones en las que aparecen neoplasias malignas en los receptores de trasplantes renales¹⁶: Neoplasia maligna transmitida por el donante, neoplasia maligna previa conocida o latente en los receptores y neoplasias malignas 'de novo' que aparecen en el receptor después del trasplante.

3.10.3 Situación nacional. Según el último censo 2013 realizado por el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo la prevalencia de enfermedad renal crónica estadio 5 en el Huila es de 69,16 x 100.000 habitantes. Para diciembre de 2013 en el territorio nacional 1604 pacientes con enfermedad renal crónica terminal estaban en lista de espera: el total de trasplantes de riñón realizados para ese año fue de 691. El promedio de días en lista de espera fue de 317 (1 día - 2429 días) ¹. Del total de órganos trasplantados durante el año 2013, el 98% corresponden a trasplantes de un órgano y el 2% a trasplantes combinados: el 70.1% de los trasplantes fue de riñón²⁰.

El total de trasplantes de riñón realizados en el año 2013 (691, incluyendo trasplantes combinados), representa una tasa de trasplante de riñón de 14.7 por millón de población (DANE, población proyectada 2013: 47'121.089).

Es un hecho que en la ciencia de los trasplantes la desinformación y a la mitificación acumulada durante muchos años ha causado una proporción inversa en el número de pacientes en lista de espera y el número de donantes efectivos²¹.

El Dr. Coronado y colaboradores ha caracterizado la población de pacientes en diálisis crónica en una ciudad intermedia de Colombia, encontrando una media de la edad de 61.8 años, así mismo la etiología de la nefropatía fue: diabetes (37.8%), hipertensión arterial (25.7%), glomerulonefritis (14.9%), desconocida (10.8%), obstructiva (8.1%), y enfermedad poliquística (2.7%)²².

3.10.4 Antecedentes locales. En un estudio local sin precedentes, Cubillos y colaboradores²³ caracterizaron la población de trasplantados renales en la región encontrando la HTA y la diabetes mellitus como las principales etiologías de ERC. Las causas de fracaso de trasplante renal son en su mayoría vasculares e infecciosas, así mismo en este estudio se evidencio que la edad mayor de 60 años (OR: 2,3), tiempo de isquemia fría mayor de 13h (OR: 2) y edad del donante mayor a 50 años (OR: 2,8) como factores de riesgo asociados de manera estadísticamente significativa.

En Chile, Palacios y colaboradores²⁴ estudiaron 135 trasplantes primarios de donante cadavérico analizando la sobrevida del paciente e injerto según la influencia de histocompatibilidad. En el grupo de pacientes con 0 a 3 incompatibilidades HLA la sobrevida del injerto a uno y 5 años fue 83 y 73%, respectivamente; y en el grupo con 3 a 6 incompatibilidades fueron de 83% al año y 68% a los 5 años. Estos resultados no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

3.11 EL PAPEL DEL HLA EN EL TRASPLANTE RENAL

Los pacientes se sensibilizan al HLA por trasplantes previos, embarazo o transfusiones de sangre promoviendo la presencia de anticuerpos anti donante específicos anti-HLA²⁵. Estos anticuerpos se han asociado con rechazo hiperagudo, rechazo mediado por anticuerpos con tasas inaceptablemente altas de pérdida de órganos. Tradicionalmente la presencia de este anticuerpo ha sido considerada una contraindicación para el trasplante.

El énfasis en la compatibilidad HLA en el algoritmo de asignación de riñones han planteado preocupaciones sobre todo para un segundo trasplante con el primero fallido. Foster y colaboradores ²⁶han analizado los datos del United States Renal

Data System (desde 1988 hasta 2009) encontrando que pacientes con 0 a 1 incompatibilidades HLA en su primer injerto versus receptores con 4 a 6 incompatibilidades tienen un 15% más de tiempo con un injerto funcional ($p < 0,0001$) demostrando que los beneficios de una mejor compatibilidad HLA en el primer injerto son significativos pero relativamente pequeños. Los pacientes con cuerpos antiHLA donante específicos después del trasplante presentan lesiones en el injerto caracterizadas por la inflamación microvascular y depósito de C4d²⁷. Un 20 a 30% de los pacientes desarrollan de novo anticuerpos después del trasplante²⁸. No hay tratamientos aprobados por FDA para el rechazo mediado por anticuerpos por lo que las estrategias de tratamiento incluyen combinación de plasmaferesis, inmunoglobulina intravenosa y Rituximab. Otros fármacos como el Bortezomib y Eculizumab se encuentran en estudio.

En una reciente publicación se llama la atención sobre la sensibilización al HLA: solamente en los Estados Unidos más de 20.000 candidatos a trasplante renal están sensibilizados al HLA²⁹ lo que conlleva a una espera prolongada en lista de espera así como menores tasas de trasplante y por ende mortalidad. En el hospital Johns Hopkins el doctor Montgomery y colaboradores demostraron un aumento en la supervivencia de los injertos sensibilizados HLA cuando son sometidos a plasmaferesis e inmunoglobulina previa al trasplante, abriendo así un nuevo campo de investigación en la ciencia del trasplante renal.

3.12 LA REALIDAD DE LOS TRASPLANTES ABO y HLA INCOMPATIBLES

A medida que la crisis en la disponibilidad de órganos se profundiza, los que están en desventaja por la sensibilización HLA o tipos de sangre infrecuentes se han visto particularmente perjudicados por tiempos de espera prolongados. Se calcula que en los Estados Unidos hay cada año aproximadamente unos 3.500 nuevos inscritos en la lista de espera para donante cadavérico³⁹, pero que podrían beneficiarse de trasplante de donante vivo si se supera la incompatibilidad HLA o de grupo ABO mediante algún protocolo.

Este tipo de estrategia se practica ampliamente en muchos centros de trasplantes. Esto proporciona la oportunidad de trasplante a los pacientes que hasta entonces hubieran sido considerados como contraindicado y que posteriormente esperarían de forma indefinida por un riñón³⁰. Los modernos protocolos han evolucionado con el tiempo por la mayor experiencia y una variedad de estrategias de sensibilización para superar estas barreras inmunológicas. La comunidad científica internacional hace un llamado a comparar protocolos y resultados para discernir sobre el futuro de los trasplantes de riñón incompatibles. La inmunoglobulina G sigue siendo la columna vertebral de la terapia de sensibilización HLA³¹.

También se han reportado buenos resultados con la adición de rituximab a la inmunoglobulina. Existe una experiencia limitada con bortezomib y eculizumab para la de sensibilización de anticuerpos HLA.

La incompatibilidad ABO también representa un obstáculo importante para la expansión de la donación pero la reducción de este riesgo de rechazo temprano por protocolos de de sensibilización ha mejorado los resultado de trasplantes renales ABO incompatibles (ABO). Estos protocolos están basados en depleción de células B (reemplazado la esplenectomía) y en plasmaferesis que reduce los títulos de anticuerpos³².

A pesar de las supervivencias aceptables a corto plazo, la tasa de rechazo agudo ronda el 36% y la tasa de rechazo mediado por anticuerpos se acerca al 28%, lo que es significativamente mayor que en los pacientes no sensibilizados³³.

4. FORMULACION DEL PROBLEMA

Según el último censo 2013 realizado por el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo la prevalencia de enfermedad renal crónica estadio 5 en el Huila es de 69,16 x 100.000 habitantes. La supervivencia del injerto renal como terapia de elección en enfermedad renal crónica estadio final está sujeta a múltiples variables entre ellas la histocompatibilidad HLA que varía significativamente en los diferentes grupos étnicos. Por el estudio local de Bermeo et al³⁴ en el departamento del Huila las frecuencias génicas HLA-A, B y DRB1 más frecuentes son A*24, A*02, B*35, B*44, DRB1*04 y DRB1*13.

Con las modernas terapias de inmunosupresión el trasplante HLA que no es 100% compatible es una realidad con beneficios en sobrevida superiores a no trasplantar²⁹. El estudio *Eurotransplant Senior Program*³⁵ encontró relación directa en resultados adversos del injerto con la isquemia fría prolongada o reinjerto, mientras que los grados variables de incompatibilidad HLA no fueron estadísticamente significativos. Amaty et al³⁶ en una serie norteamericana de 229 trasplantes renales encontraron asociación estadísticamente significativa en disminución de la sobrevida del injerto únicamente con títulos PRA >20% mas no con histocompatibilidad HLA. Para aumentar la controversia otros estudios³⁷ si han encontrado una asociación proporcional pequeña pero estadísticamente significativa en desenlaces adversos respecto al número de incompatibilidades HLA. Siddiqi y colaboradores³⁸ encontraron que la incompatibilidad HLA confiere un OR de 1.04 (IC95%1.03- 1.05) de pérdida del injerto a 1 año de seguimiento.

A pesar de la discrepancia de datos, con los distintos protocolos de sensibilización la sobrevida del injerto renal a 1 año oscila entre 82 al 96%³⁹: lo anterior denota que la etiología y fisiopatología del rechazo crónico es compleja y no bien conocida. Las hipótesis actuales apoyan que las lesiones histológicas del rechazo del injerto renal son el resultado de factores tanto inmunológicos (incompatibilidad HLA, PRA) como no inmunológicos (isquemia fría, hiperlipidemia, hipertensión arterial, infección por CMV, fármacos, etcétera). Por la perentoria necesidad de respuesta a este interrogante hemos planteado la pregunta: ¿En la era actual de potentes esquemas de inmunosupresión, cual es la influencia de la Histocompatibilidad HLA respecto a desenlaces clínicos adversos (reingreso a diálisis o fallecimiento del paciente con riñón funcional) en los pacientes receptores de trasplante renal del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo a 1, 3 y 5 años?

P (*Participants*)= Receptores de trasplante renal

E (*Exposure group*)= Incompatibilidad HLA

C (*Comparison group*)= Compatibilidad HLA

O (*Outcome*)= Desenlaces clínicos adversos (perdida injerto o muerte receptor)

T (*Time*)= 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años

5. DISEÑO METODOLOGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Analítico de tipo cohorte retrospectivo

5.2 POBLACION

Pacientes adultos receptores de trasplante renal cadavérico en el Hospital universitario de Neiva desde con seguimiento mínimo de 5 años.

5.3 MUESTRA

Pacientes adultos receptores de trasplante renal cadavérico en el Hospital universitario de Neiva desde Febrero 2007 a Noviembre 2010 (Totalidad de la Muestra).

5.4 CRITERIOS DE INCLUSION

- Mayores de 18 años.
- Seguimiento mínimo de 5 años.

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Menores de 18 años.
- Trasplante de donante vivo
- Perdida del seguimiento

5.6 VARIABLES DEPENDIENTES

- Reingreso a diálisis
- Fallecimiento del receptor con riñón funcional por causa relacionada con el trasplante.

5.7 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Tipo donante, edad del donante y del receptor, sexo donante y receptor, ocupación, nivel de escolaridad, estrato socioeconómico, seguridad social, índice masa corporal donante y receptor, área de procedencia, comorbilidades del receptor, causa de enfermedad renal crónica, tiempo en diálisis, tiempo en lista de espera, número de compatibilidades HLA, PRA cualitativo I y II y tiempo de isquemia fría.

- Creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteinuria en 24 horas, depuración de creatinina, Hemoglobina, glucemia y diuresis pre trasplante y a los 1, 3, 6, 12, 36 y 60 meses pos trasplante.

- Complicaciones 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años pos trasplante: Vasculares (Hemorragia que amerita transfusión sanguínea, Hematoma Perirrenal, Linfocele, Trombosis venosa por Doppler, Trombosis arterial por Doppler, Estenosis Arterial y Aneurisma Arteria Renal), Rechazo injerto (Mediado por células o por Anticuerpos), Urológicas (Fístula Urinaria, Urinoma, Infección Urinaria, Estenosis Ureteral, Urolitiasis), Infecciosas (Citomegalovirus, Poliomavirus, Otras Virales, Bacterianas, Fúngicas, Parasitarias) o Metabólicas (Dislipidemias, Diabetes Post Trasplante).

5.8 HIPOTESIS NULA

En la era actual de potentes esquemas de inmunosupresión, la Histocompatibilidad HLA no tiene relación con desenlaces clínicos adversos (reingreso a diálisis o fallecimiento del paciente con riñón funcional) en los pacientes receptores de trasplante renal del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

5.9 HIPOTESIS ALTERNA

En la era actual de potentes esquemas de inmunosupresión, la Histocompatibilidad HLA tiene relación con desenlaces clínicos adversos (reingreso a diálisis o fallecimiento del paciente con riñón funcional) en los pacientes receptores de trasplante renal del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

5.10 INSTRUMENTO

Base de datos en Excel alimentada de la información recopilada de manera manual de cada historia clínica (ver anexos).

6. ASPECTOS ESTADISTICOS

Uso del programa IBM SPSS Statistics versión 23 en periodo de prueba para:

- Análisis descriptivo univariado con cálculo de proporciones, razones y medianas .
- Análisis multivariado para cálculo del Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza del 95% mediante regresión logística y tablas de contingencia.
- Análisis multivariado con cálculo de prueba exacta de Fisher y chi cuadrado con un nivel de significancia de $p < 0,05$.
- Análisis de la supervivencia con el método de Kaplan Meier.

6.1 ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACION

- Servicio Nefrología Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva
(Líder: *Dra. Claudia Hernández*)
- Programa de trasplantes Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva
(Líder: *Dr. Jorge Cubillos*)
- Laboratorio de Medicina Genómica “Leobardo Suarez Russi” Universidad Surcolombiana
(Líder: *Dr. Henry Ostos*)

6.2 RECURSOS

6.2.1 Recursos humanos

Investigador principal y coinvestigadores

Personal administrativo del servicio de trasplante renal

Departamento de Bioestadística Universidad Surcolombiana

6.2.2 Fuentes de financiación

Autofinanciación por parte del investigador principal.

7. CONSIDERACIONES ETICAS

Teniendo en cuenta la Ley 23 de 1981 regente en el territorio nacional donde se dictan las normas en materia de ética médica y la resolución 8430 de 1993 la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este proyecto se clasifica como INVESTIGACION DE RIESGO MINIMO por el manejo de información.

7.1 CONFIDENCIALIDAD

Los investigadores firman el acuerdo de confidencialidad para poder revisar y utilizar con privacidad la información encontrada en las historias clínicas.

Aseguramos el manejo responsable y honesto de las historias clínicas y de todo documento que esté bajo custodia del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

La presente investigación está concebida bajo los más nobles preceptos de la moral y la ética profesional estimulada por humanismo y filantropía en pro de la beneficencia del paciente con el fin último de la búsqueda de la verdad.

7.2 ALCANCE

Fruto de la presente investigación pionera localmente en desenlaces de trasplantes según variables inmunológicas, a corto plazo se realizara una publicación de los resultados en una revista indexada especializada en medicina clínica exaltando la calidad investigativa Huilense sirviendo como punto de referencia para estudios nacionales e internacionales. A parte de esta investigación los datos no serán utilizados para otro proyecto o análisis posteriores.

7.3 IMPACTO Y BENEFICIO

Por el importante aporte al conocimiento de la epidemiología local de la terapia de trasplante renal se espera que este proyecto aporte respuestas a la incógnitas de los investigadores y la comunidad académica nacional receptora de la literatura

científica indexada, así mismo se estimulen futuros estudios epidemiológicos para definir causalidad directa. Se espera que mejoren las condiciones clínicas del paciente que se atiende en la unidad de trasplantes, aportar al desarrollo investigativo de la Universidad Surcolombiana y el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

7.4 SEGURIDAD DEL PACIENTE

Por la naturaleza del presente estudio no se realizara intervención alguna en los pacientes, solamente se revisaran los datos de las variables de estudio clínico. Se mantendrá confidencialidad con todos los datos y en especial con nombres y documentos de identificación de los pacientes, por el contrario se busca beneficio de los pacientes gracias al mejor conocimiento de esta patología y mejorar la atención en el Hospital en términos de eficacia y eficiencia.

El investigador principal y los coinvestigadores declaramos que NO tenemos conflicto de intereses para desarrollar este proyecto y nos comprometemos a hacer entrega al Centro de Investigación Docencia y Extensión del Hospital como producto un artículo publicado o en fase de revisión en una revista científica.

7.5 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero
Planteamiento de tesis	X	X	X					
Presentacion de propuesta a comunidad academica				X				
Recoleccion de datos				X	X	X		
Analisis de informacion							X	
Redaccion de tesis							X	
Presentacion de resultados								X

7.6 PRESUPUESTO

Autofinanciación por el investigador principal \$3.000.000 (tres millones) de pesos para gastos de papelería y transporte.

8. RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se trasplantaron en la unidad Surcolombiana de trasplantes 113 riñones de donante cadavérico de los cuales se excluyeron 3 por ser sus receptores menores de edad. El análisis final se realizó con los datos de 110 historias clínicas. En los 5 años de estudio el desenlace primario pérdida del injerto con reingreso a diálisis se produjo en 18 pacientes y la muerte del receptor por causas relacionadas con trasplante ocurrió en 8 pacientes para un total de 26 eventos.

8.1 ANALISIS UNIVARIADO

8.1.1 Caracterización sociodemográfica. La muestra del estudio fue variada en la mayoría de sus características. El 58.2% de los casos son pacientes de sexo masculino con edades entre los 30 y 60 años (71.8%); pero se encontraron edades extremas entre los 20 a 75 años.

El 52.7% de los pacientes trasplantados pertenecen al estrato socioeconómico 1 y 2. El 47.3% habían cursado secundaria. En cuanto a la ocupación el 47.3% trabajaban y tan solo el 18,2% se encontraban desempleados siendo el porcentaje restante repartido entre pensionados y dedicados a labores del hogar. Con respecto al área de residencia el 78.2% residen en el sector urbano y el 21.8% en área rural. Según el modelo Colombiano del Sistema General de Seguridad Social en Salud cerca de la mitad (50.9%) de los pacientes del estudio pertenecen al régimen contributivo, 42.7% pertenecen al régimen subsidiado y menos del 10% al vinculado y especial.

Tabla 1. Distribución porcentual de las características sociodemográficas de los pacientes del programa de trasplante renal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva a 5 años.

Variable	n	Porcentaje
EDAD (agrupado)		
≤ 30 años	23	20,9
31 - 40 años	30	27,3
41 - 50 años	25	22,7
51 - 60 años	24	21,8
61+ años	8	7,3
Total	110	100,0
SEXO		
MASACULINO	64	58,2
FEMENINO	46	41,8
Total	110	100,0
GRUPO SANGUINEO		
GRUPO O	88	80,0
GRUPO A	13	11,8
GRUPO B	8	7,3
GRUPO AB	1	,9
Total	110	100,0
AREA DE RESIDENCIA		
URBANO	86	78,2
RURAL	24	21,8
Total	110	100,0
ASEGURAMIENTO		
CONTRIBUTIVO	56	50,9
SUBSIDIADO	47	42,7
VINCULADO	5	4,5
ESPECIAL	2	1,8
Total	110	100,0
ESTRATO		
ESTRATO 1	58	52,7
ESTRATO 2	42	38,2
ESTRATO 3	9	8,2
ESTRATO 4	1	,9
Total	110	100,0
ESCOLARIDAD		
PRIMARIA	35	31,8
SECUNDARIA	52	47,3
UNIVERSITARIO	19	17,3

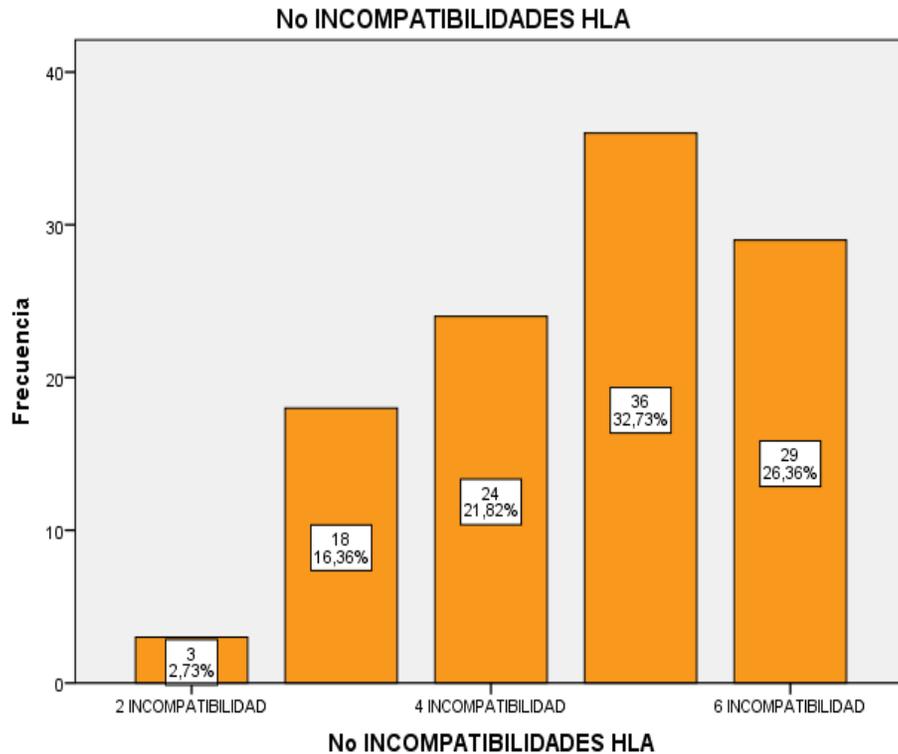
ANALFABETA	4	3,6
Total	110	100,0
OCUPACION		
TRABAJA	52	47,3
DESEMPLEADO	20	18,2
HOGAR	29	26,4
PENSIONADO	9	8,2
Total	110	100,0
ESTADO CIVIL		
SOLTERO	31	28,2
CASADO	44	40,0
SEPARADO	8	7,3
UNION LIBRE	25	22,7
VIUDO/A	2	1,8
Total	110	100,0

8.1.2 Numero de incompatibilidades HLA. El número de incompatibilidades HLA oscilo entre un valor mínimo de 2 y máximo de 6 (ningún paciente de la muestra estudiada tenía 0 o 1 incompatibilidades). La generalidad de los pacientes trasplantados se sitúa en 4, 5 y 6 incompatibilidades HLA. La mayoría (32,7%) de la muestra tenía 5 incompatibilidades, seguida de 6 incompatibilidades (26,4%) y 4 incompatibilidades (21,8%). El porcentaje restante de trasplantados tenían 3 y 2 incompatibilidades. (Ver tabla 2, grafica 1).

Tabla 2. Numero de incompatibilidades HLA.

Numero de incompatibilidades HLA		
	Frecuencia	Porcentaje
0 INCOMPATIBILIDADES	0	0
1 INCOMPATIBILIDADES	0	0
2 INCOMPATIBILIDADES	3	2,7
3 INCOMPATIBILIDADES	18	16,4
4 INCOMPATIBILIDADES	24	21,8
5 INCOMPATIBILIDADES	36	32,7
6 INCOMPATIBILIDADES	29	26,4
Total	110	100,0

Grafica 1. Numero de incompatibilidades HLA.



8.2 CAUSAS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA (ERC)

Las causas de ERC en la población son variadas (tabla 3). En la muestra estudiada el mayor porcentaje (51.9%) corresponde a una causa desconocida. La segunda principal causa fue la HTA (hipertensión arterial) con el 27.3%. Las etiologías restantes con porcentajes inferiores al 8% corresponden a la combinación hipertensión arterial con diabetes, glomerulonefritis, uropatías obstructivas y otras (LES, Preclampsia y riñón poliquístico).

Tabla 3. Causas de la ERC.

PATOLOGÍA	N	Porcentaje
Desconocida	57	51,9
HTA	30	27,3
Glomerulonefritis	9	8,2
HTA y diabetes	7	6,4
Diabetes	4	3,6
Otras*	2	1,8
Uropatía obstructiva	1	0,8
Total	110	100,0

Fuente: *LES, Preeclampsia, riñón poliquístico.

8.3 COMPLICACIONES POS TRASPLANTE

Al primer mes las complicaciones más frecuentes corresponden al grupo de las vasculares (trombosis venosa o arterial) con un 14,5%, seguida de necrosis tubular aguda (NTA) en un 10,91%, infecciosas (6,3%), función retardada del injerto (4,5%), rechazo humoral del injerto (3,6%), urológicas (8,1%) y otras complicaciones (15,4%).

A los tres meses las complicaciones más frecuentes detectadas fueron metabólicas (4,9%), rechazo injerto (3,9%), infecciosas por IVU bacteriana y CMV (2%), NTA (1%) y otras complicaciones (2,9%).

A los seis meses la complicación más común fue la infecciosa por IVU bacteriana y citomegalovirus con un 7% seguido de rechazo injerto (3%), vasculares (1%), NTA (1%), nefropatía crónica del injerto (1%), urológicas (1%), metabólicas (5%) y otras complicaciones (7%).

Al año de trasplante aumento la proporción de rechazo agudo del injerto (8,3%), seguido de nefropatía crónica del injerto (3,13%), infecciosas (4,2%), NTA (1%), urológicas (1%), metabólicas (1%) y otras complicaciones (13,5%).

A los tres años disminuyen globalmente las complicaciones del trasplante siendo las más comunes infecciosas (4,5%), rechazo injerto (2,27%) y otras complicaciones (3,4%).

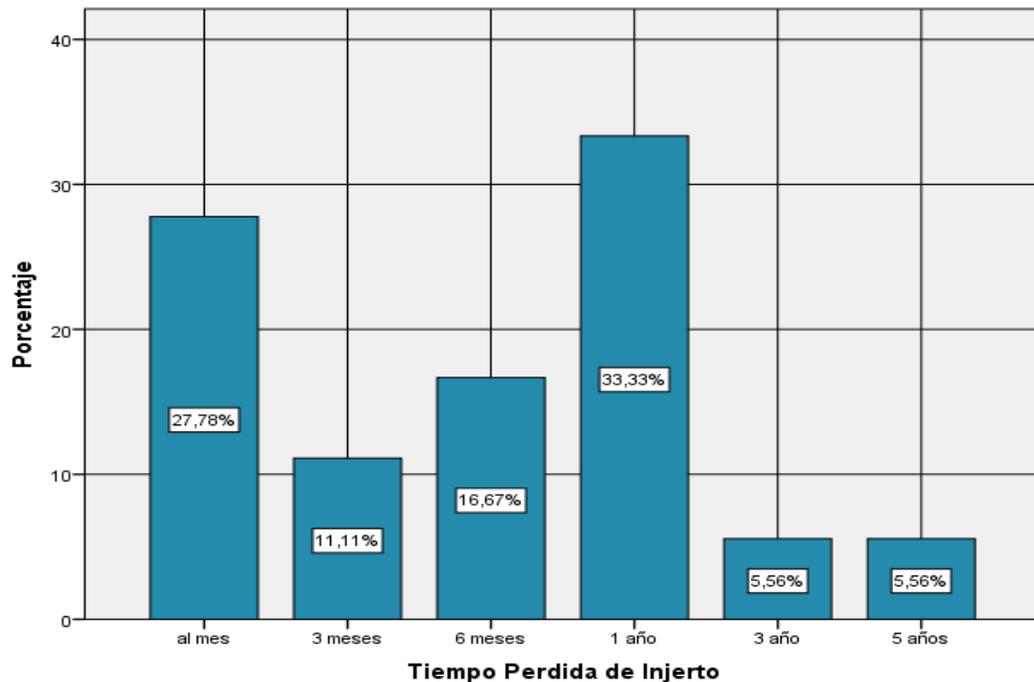
A los cinco años siguen disminuyendo las complicaciones encontrándose el rechazo del injerto en un 1,2%.

8.4 PREVALENCIA DE ÉXITO- FRACASO DE LOS TRASPLANTES RENALES

La prevalencia de fracaso del trasplante fue del 16,4%, con una relación de un fracaso por cada seis trasplantados de los cuales el 0,91% correspondió a muerte del receptor.

8.4.1 Tiempo durante el cual se presentaron los desenlaces primarios. (Grafica 2). En el seguimiento del tiempo se presentan dos picos en los cuales se pierden los trasplantes: El primero en el primer mes con un 27,78% de los casos y el segundo al año (33,33%).

Grafica 2. Tiempo durante el cual se presentaron los desenlaces primarios.



8.5 OTRAS VARIABLES DE INTERES

El 54,5% de la muestra tardó menos de 5 años en trasplantarse respecto al tiempo desde el diagnóstico inicial de enfermedad renal crónica y el 45,5% tardó más de 5 años.

En cuanto al tiempo desde ingreso a lista de espera y trasplante el 70% de la muestra fue llevado en un lapso menor o igual a 5 años y el 30% tardaron más de 5 años en lista.

Respecto a los donantes el 60,9% tenían edades comprendidas entre los 30 a 60 años y tan solo el 1,8% fue mayor a 60 años.

En las causas de muerte del donante encabeza el trauma craneoencefálico (TCE) con un 77,3% de los casos, ACV en el 19,15% y la anoxia cerebral en 3,6%.

Los tiempos de isquemia fría fueron menores a 12 horas en el 67,3% de los pacientes, en rango fronterizo de 18 a 24 horas el 8,2% y el restante 24,5% tuvo isquemia fría superior a 24 horas.

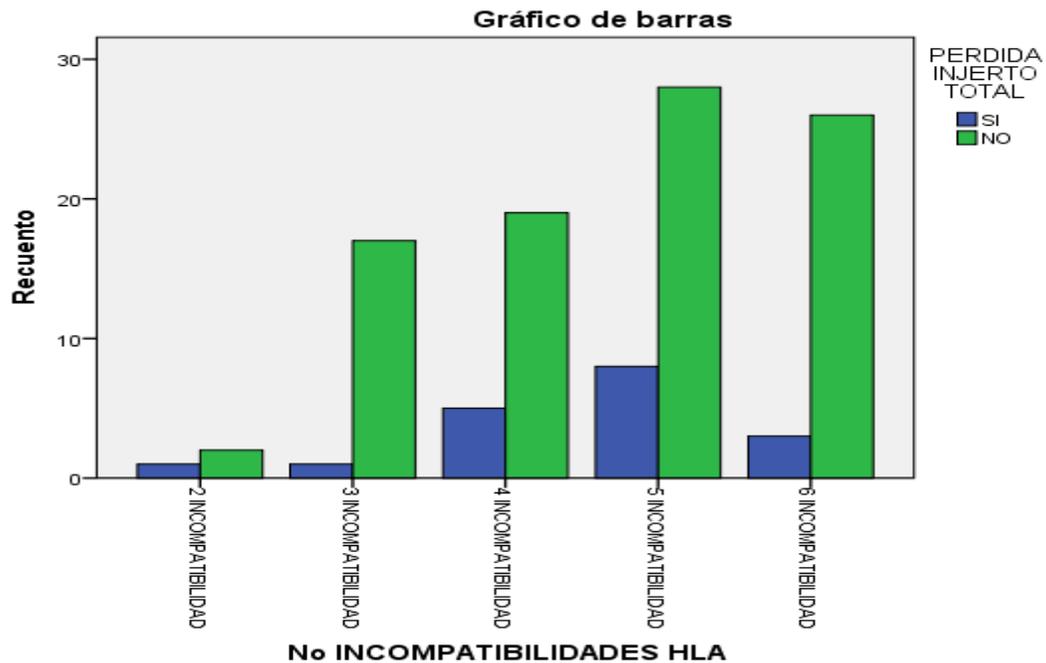
8.6 ANALISIS BIVARIADO

8.6.1 Numero de histocompatibilidades HLA donante-receptor y relación en la sobrevida de injertos renales a 1, 3 y 5 años. No se identificó ningún número de incompatibilidades HLA donante-receptor como factor de riesgo o factor protector respecto al desenlace primario (pérdida del injerto o muerte del receptor) en el periodo estudiado. Ningún caso en la muestra tenía 1 y 0 incompatibilidades HLA (Grafica 3). (Tabla 4).

Tabla 4. Modelo bivariado del número de histocompatibilidades HLA donante/receptor en relación a desenlace primario (perdida del injerto o muerte del receptor).

Modelo bivariado del número de histocompatibilidades HLA donante/receptor en relación a desenlace primario (perdida del injerto o muerte del receptor)				
Número de Incompatibilidades HLA Donante-receptor	P	OR	IC 95%	
			INFERIOR	SUPERIOR
2 INCOMPATIBILIDADES	0,41	2,64	0,22	30,8
3 INCOMPATIBILIDADES	0,29	0,26	0,03	2,08
4 INCOMPATIBILIDADES	0,53	1,47	0,46	4,65
5 INCOMPATIBILIDADES	0,27	1,82	0,65	5,12
6 INCOMPATIBILIDADES	0,39	0,50	0,13	1,90

Grafica 3. Numero de incompatibilidades y desenlace primario.



8.6.2 Otras variables y relación en la sobrevida de injertos renales a 1, 3 y 5 años. Las variables identificadas como posibles factores de riesgo con significancia estadística fueron el PRA cualitativo de clase I ($p=0,007$, OR:4,5), PRA cualitativo de clase II ($p=0,036$, OR:6,28), tiempo desde ingreso a lista de espera y trasplante mayor a 13 años ($p=0,03$, OR:9), ACV como causa de muerte del donante ($p=0,43$, OR:3,54) y el tiempo de isquemia fría mayor a 12 horas ($p=0,031$, OR:3,17). (Tabla 5)

La afiliación al régimen subsidiado ($p=0.036$, OR: 3,25) fue un posible factor de riesgo para los desenlaces primarios; así mismo que el paciente trasplantado este afiliado al régimen contributivo ($p=0.010$, OR: 0.22) mostró una relación protectora. Variables sociodemográficas como la ocupación, edad, sexo y estrato social no tienen relación estadísticamente significativa con la pérdida de injerto o muerte del receptor.

Al primer mes del trasplante, fueron encontradas como posibles factores asociados a la pérdida del injerto las complicaciones vasculares tipo trombosis venosa ($p=0,045$. OR: 27.2), trombosis arterial ($p=0,045$. OR: 27.2) y rechazo del injerto por anticuerpos ($p=0,005$, OR: 69.3). La ausencia de rechazo injerto ($p=0,010$, OR: 0,29) al igual que no tener ninguna complicación vascular ($p=0,021$, OR: 0,94) tal como hemorragia que amerite transfusión sanguínea, hematoma peri-renal, linfocele, trombosis o estenosis vascular son posibles factores protectores frente al desenlace primario.

A los tres meses del trasplante no se encontraron factores asociados a la pérdida del injerto. En este periodo de tiempo no tener ninguna de las complicaciones infecciosas ($p=0,039$, OR: 0,01) tales como IVU, citomegalovirus, poliomavirus, fúngicas o parasitarias son un factor protector frente al fracaso del trasplante.

Al año del trasplante el único posible factor asociado a la pérdida del injerto hallado fue el rechazo del injerto mediado por células ($p=0,007$, OR: 17.0), luego en este periodo de seguimiento no presentar este evento es un factor protector en la supervivencia del trasplante ($p=0,007$, OR: 0,059).

En el seguimiento a 3 y 5 años no se encontraron variables con significancia estadística respecto a pérdida del injerto o muerte del receptor por causas relacionadas con el trasplante dado el pequeño tamaño de eventos n en este punto del seguimiento.

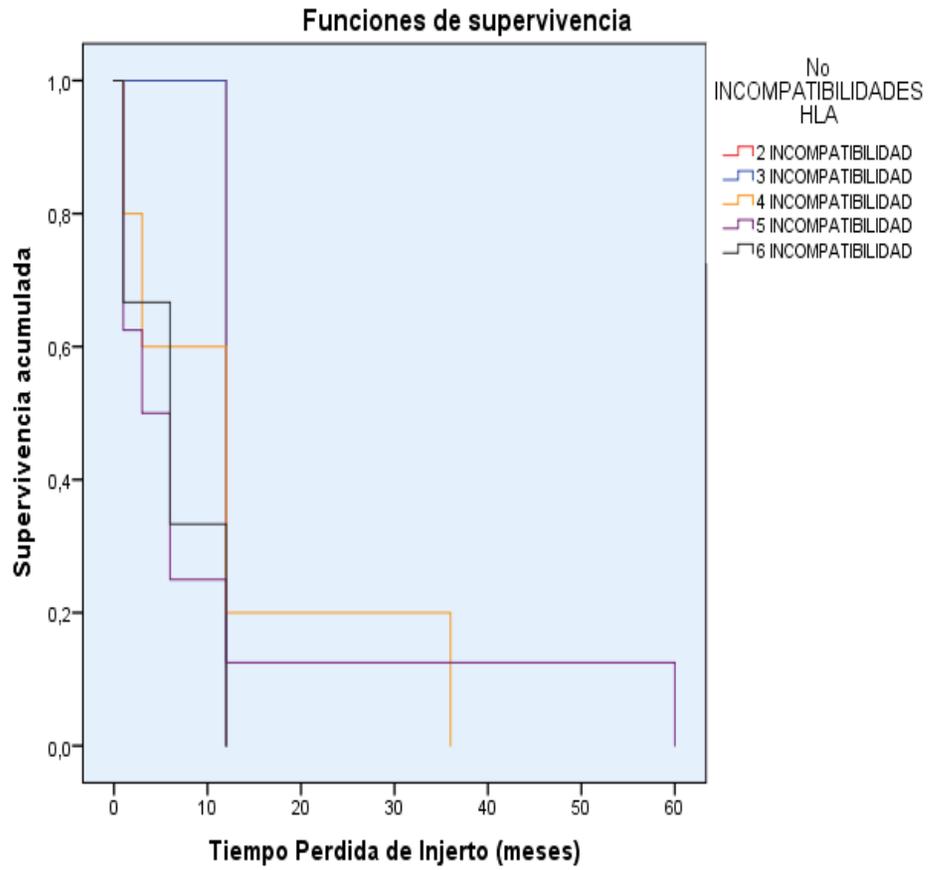
Tabla 5. Modelo bivariado de las características sociodemográficas y complicaciones pos trasplante en relación a pérdida del injerto o muerte del receptor.

VARIABLE	P	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Edad (41-50 años)	0,06	0,16	0,02	1,32
Sexo (hombre)	0,29	0,51	0,18	1,42
Grupo sanguíneo (O)	0,51	2,22	0,47	10,4
Área de residencia (rural)	0,56	1,39	0,44	4,42
Aseguramiento al régimen Contributivo	0,01	0,22	0,06	0,71
Aseguramiento al régimen Subsidiado	0,03	3,25	1,12	9,46
Estrato 3	0,16	2,86	0,64	12,7
Escolaridad (secundaria)	0,80	1,14	0,41	3,13
Ocupación (hogar)	0,24	2,02	0,70	5,85
Estado civil (separado)	0,12	3,48	0,75	16,1
Causa ERC (HTA)	0,38	0,48	0,12	1,79
Tipo de diálisis (ambas)	0,05	0,23	0,05	1,08
PRA (clase I)	0,00	4,50	1,56	12,9
PRA (clase II)	0,02	6,28	1,40	28,0
IMC 30-35	0,11	2,92	0,77	11,0
Tiempo desde ingreso a lista de espera y trasplante mayor a 13 años	0,03	9,00	1,38	58,4
Muerte del donante por ACV	0,04	3,54	1,17	10,7
Tiempo de isquemia fría mayor de 12 horas	0,03	3,17	1,12	8,92
Complicaciones al primer mes del trasplante				
Ausencia de complicaciones vasculares	0,02	0,09	0,01	0,61
Hemorragia intraoperatoria	0,35	3,03	0,30	30,4
Trombosis venosa	0,04	27,2	10,4	71,2
Trombosis arterial	0,04	27,2	10,4	71,2
Ausencia de rechazo	0,01	0,02	0,003	0,28
Rechazo del injerto por anticuerpos	0,005	69,3	4,84	91,9
Necrosis Tubular Aguda (NTA)	0,44	2,13	0,21	20,8
Otras complicaciones	0,17	4,00	0,61	25,9
Complicaciones a los tres meses del trasplante				
Depuración de creatinina superior 60 ml/min/1.73m ²	0,11	19,2	1,04	353,8

Rechazo celular	0,05	49,5	2,21	1104,5
Ausencia de complicaciones infecciosas	0,03	0,01	0,00	0,30
Complicaciones infecciosas	0,05	49,5	2,21	1104,5
Complicaciones a los seis meses del trasplante				
BUN superior a 20 mg/dl	0,55	3,39	0,29	38,8
Creatinina mayor 1.5 mg/dl	0,55	3,23	0,28	37,0
Proteinuria 24 horas menor a 300 mg/dl	1,00	1,23	0,10	14,1
Poliuria (diuresis mayor 2000cc/24 horas)	1,00	1,42	0,12	16,2
Infección Bacteriana de Vías urinarias	0,11	15,6	1,09	224,3
Complicaciones al año del trasplante				
BUN superior a 20 mg/dl	0,40	0,31	0,03	2,78
Creatinina mayor 1.5 mg/dl	0,07	4,96	0,85	28,8
Proteinuria 24 horas menor a 300 mg/dl	0,41	2,00	0,38	10,5
Creatinina normal	1,00	2,01	0,22	18,1
Poliuria (diuresis mayor 2000cc/24 horas)	1,00	1,23	0,23	6,44
Ausencia de Rechazo del injerto	0,007	0,05	0,009	0,36
Rechazo celular del injerto	0,007	17,0	2,70	106,7

8.6.3 Análisis de supervivencia en relación al número de incompatibilidades HLA. Aplicado el método de Kaplan Meier se encontró que la supervivencia pos trasplante a 1,3,6, 12, 36 y 60 meses no varía con relación al número de incompatibilidades HLA donante-receptor ($P = 0,902$). (Grafica 4)

Grafica 4. Análisis de supervivencia en relación al número de incompatibilidades HLA.



9. DISCUSION

La enfermedad renal crónica en estadio final representa un serio problema de salud pública en Colombia y especialmente en el departamento del Huila con enormes cargas tanto económicas como sociales para los pacientes sometidos a diálisis. El trasplante renal es sin duda la terapia de elección en estos pacientes donde día a día los mejores medicamentos inmuno moduladores, técnicas quirúrgicas, atención de enfermedades infecciosas y diagnóstico precoz del rechazo han influido en la sobrevida del injerto.

En el presente estudio se identificó la Histocompatibilidad HLA donante-receptor de la población de trasplantados en la región Surcolombiana con seguimiento a 5 años y su posible asociación con la supervivencia del injerto.

Es llamativo que el número de incompatibilidades HLA fluctuara entre 2 y 6, teniendo la mayoría de los pacientes (32,7%) 5 incompatibilidades. El escenario ideal de compatibilidad HLA donante-receptor (0 o 1 incompatibilidades) no lo tuvo ningún paciente de la muestra estudiada, lo anterior habla posiblemente de la oportunidad de escasos riñones disponibles y los requerimientos urgentes en los pacientes de la lista de espera. En el análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier las curvas de progresión a través del tiempo de seguimiento hasta cinco años tienen un comportamiento similar sin importar el número de incompatibilidades HLA donante-receptor ($p=0,902$) lo que significa que no hay asociación entre esta variable y pérdida del injerto/muerte del receptor a lo largo del tiempo estudiado.

KDIGO recomienda evitar altos números de incompatibilidades HLA (4 a 6)² sobretodo en pacientes jóvenes bajo el concepto de mayor sensibilización por respuestas inmunológicas más vigorosas que afectarían un retrasplante en el futuro, el presente estudio no incluyo pacientes jóvenes (menores de edad). Proponemos como un interesante tema de estudio la influencia de los números de incompatibilidades HLA y papel del PRA en poblaciones pediátricas en relación a resultado de supervivencia del injerto en primer y subsecuentes trasplantes.

El consenso europeo sobre evaluación y cuidado perioperatorio de trasplante renal sugiere en base a un muy bajo nivel de evidencia (2C) el dar mayor importancia a la incompatibilidad específica del HLA-DR sobre él A y B⁴⁰. En este estudio no se identificaron específicamente los HLA-A, B y DR ya que en el ámbito clínico el manejo numérico de las histocompatibilidades resulta más práctico en la gestión de pacientes en lista de espera.

Existe un referente en Chile, una población suramericana que podría ser comparable con la nuestra. En este país Palacios y colaboradores²⁴ estudiaron 135 trasplantes primarios de donante cadavérico analizando la sobrevida del paciente e injerto según la influencia de histocompatibilidad sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, esto es un resultado muy similar al presente estudio.

En este estudio se determinaron los desenlaces finales según el número de incompatibilidades HLA para receptores de primer trasplante. En la literatura especializada se está llamando la atención sobre el papel de la incompatibilidad HLA en el retrasplante, momento en el cual los receptores ya tienen anticuerpos antiHLA que influyen en el desenlace final como lo demostró Foster y colaboradores luego de analizar los datos del *United States Renal Data System* (8433 pacientes) encontrando que pacientes con 0 a 1 incompatibilidades HLA en su primer injerto versus receptores con 4 a 6 incompatibilidades tienen un 15% más de tiempo con un injerto funcional ($p < 0,0001$)²⁶. Proponemos como objeto de estudio investigar en la región Surcolombiana los resultados clínicos de pacientes retrasplantados o con sensibilización HLA demostrada.

Acorde a la literatura publicada se encontraron variables relacionadas de manera estadísticamente significativa con la sobrevida de injertos renales a 1, 3 y 5 años. El PRA cualitativo de clase I ($p=0,007$, OR: 4,5), PRA cualitativo de clase II ($p=0,036$, OR: 6,28) son clásicos factores relacionados con fracaso del trasplante. En este estudio solo se determinaron los PRA de forma cualitativa sin tener dato del PRA cuantitativo. Existen trabajos como el de Amatya y colaboradores³⁶ donde se ha discriminado puntualmente que solo porcentajes superiores al 20% tiene relación con pérdida del injerto por lo que sugerimos un estudio donde se discrimine un punto de corte en el porcentaje de reactividad propio de nuestra población. Así mismo se debe tener consideración especial en la asignación del riñón a pacientes con alto riesgo de reactividad PRA (retrasplante, poli transfusiones, antecedente de abortos, etc.).

Otro factor de riesgo clásico muy bien demostrado en la literatura es el tiempo de isquemia fría prolongado. En este estudio se demostró riesgo a partir del punto de corte de 12 horas ($p=0,031$, OR: 3,17). Es de anotar que en los protocolos de recuperación de órganos de otros países, por ejemplo en los Estados Unidos de América el traslado aéreo es una prioridad muy bien sustentada en sus inicios debido al reconocimiento de la influencia de la isquemia fría en la supervivencia del injerto.

Es interesante la posible asociación de que el ACV como causa de muerte del donante constituya un factor de riesgo en la pérdida del injerto ($p=0,43$, OR: 3,54). Este dato a nuestro conocimiento no ha sido demostrado en otras series y podría deberse a que estos injertos son rescatados de pacientes con enfermedad vascular periférica u otras comorbilidades que no fueron determinadas en el estudio. Este dato alerta sobre la necesidad de intervenciones que mejoren la calidad del injerto rescatado de la nefrectomía. Al respecto Niemann y colaboradores⁴¹ en el 2015 demostraron que la hipotermia leve (34 a 35 grados centígrados) en comparación con normotermia en donantes cadavéricos redujo significativamente la pérdida de la función del injerto entre los receptores (OR 0.62; IC95% 0.43-0.92) abriendo así la puerta para el estudio de nuevas estrategias que mejoren la calidad del injerto a trasplantar.

Bahde y colaboradores³⁵ encontraron una asociación débil entre IMC mayor de 25 kg/m² y pérdida de injerto renal. En nuestro estudio no encontramos dicha asociación ya la mayoría de pacientes de la muestra (58,3%) se encontraban en IMC normal. Así mismo, la asociación de riesgo reportada con la obesidad no pudo determinarse ya que tan solo el 10,2% de los pacientes trasplantados en el Huila son obesos (IMC superior a 30 kg/m²).

Gutiérrez *et al*²³ encontró la ocupación y el estado civil como factores de riesgo asociados a pérdida del trasplante: en el presente estudio no se encontró esta asociación. Al igual que su estudio antecesor, la forma de aseguramiento al sistema general de seguridad social en salud mostro de manera estadísticamente significativa que pertenecer al régimen subsidiado ($p=0.036$, OR: 3,25) o al régimen contributivo ($p=0.010$, OR: 0.22) son asociaciones de riesgo y protección respectivamente. Aunque lo anterior puede deberse a un sesgo de confusión también puede explicarse con plausibilidad biológica por el hecho de menor acceso a la medicación inmunosupresora, citas médicas, laboratorios de control, atención de complicaciones, etc. de los pacientes sin recursos económicos.

Se encontró que la etiología de la enfermedad renal crónica en su mayoría (51.9%) corresponde a causas desconocidas seguido de HTA y diabetes mellitus, dato muy distante de la reportado en la literatura norteamericana donde predomina la diabetes mellitus e hipertensión arterial. Lo anterior puede explicarse por la mayor prevalencia de Obesidad y Diabetes en otras latitudes y que en nuestro medio por factores socioculturales los pacientes consultan de manera tardía a las consultas médicas especializadas. Cuando no se puede suponer por anamnesis la etiología, en la mayoría de casos no es posible realizar biopsia renal por atrofia importante. Otras causas importantes las constituyen la glomerulonefritis de causa no especificada, uropatía obstructiva, Lupus y preeclampsia: esta última probablemente en relación a que el Hospital universitario de Neiva es un centro

referente en el sur del país ya que cuenta con una UCI especializada en Obstetricia de alto riesgo.

La mayoría de pacientes trasplantados (71.8%) son relativamente jóvenes con edades comprendidas entre los 30 y 60 años a diferencia de las series europeas donde dadas las características demográficas poblacionales predominan los mayores de 60 años con posibles repercusiones en la sobrevida de los injertos.

Es llamativo que hasta cerca de un 30% de los trasplantados tardaron más de 5 años en lista de espera y se pudo corroborar también que un tiempo desde ingreso a lista de espera y trasplante mayor a 13 años ($p=0,03$, OR: 9) es un factor pronostico adverso en la sobrevida del injerto que puede ser explicado por la progresión en el tiempo de los cambios sistémicos (vasculares, cardiacos, metabólicos, óseos, nutricionales e inflamatorios) propios de la enfermedad renal crónica final.

El grueso de la población trasplantada en el estudio (52.7%) comprende pacientes con estrato socioeconómico 1 y 2: aunque esta caracterización social no estudiada en otras series no tuvo relación estadísticamente significativa con éxito o fracaso del trasplante si llama la atención sobre el direccionamiento del recurso público en una condición que afecta a los más pobres y vulnerables.

Respecto a las complicaciones pos trasplante en el primer mes predominan las complicaciones vasculares de tipo trombosis venosa o arterial, hematoma peri renal y hemorragia.

Existe una muy fuerte correlación con trombosis arterial o venosa renal ($p=0.04$ OR27.2) acorde a la literatura internacional: en este punto crítico del pos trasplante la ausencia de estas complicaciones predice en buena medida éxito en la supervivencia del injerto.

Aunque encontramos que el rechazo del injerto por anticuerpos ($p=0.005$ OR 69.3) es un importante factor de riesgo para perdida del injerto, este dato puede tener un sesgo de medición ya que para esa fecha la institución del programa de trasplante no contaba inmediatamente con la herramienta de laboratorio para el diagnóstico humoral y las muestras debían ser llevadas a otro centro de referencia en Bogotá.

En el tercer mes motivo de la terapia farmacológica predominan las complicaciones infecciosas por IVU bacteriana, citomegalovirus, poliomavirus y metabólicas tipo dislipidemia acorde a lo reportado en series de otras latitudes. El sustento estadístico de este estudio para tal afirmación es que en este punto del seguimiento pos trasplante el no presentar ninguna complicación infecciosa confiere protección en la sobrevida del injerto ($p=0.03$ OR0.01).

Las complicaciones infecciosas protagonistas en el mes pos trasplante siguen un curso en aumento con pico a los 6 meses solamente para ser superadas al año por el rechazo celular agudo y la nefropatía crónica del injerto. Especial atención requiere el rechazo celular ($p=0.007$ OR 17.0) al año, momento en el cual se presenta el segundo pico de pérdida del trasplante.

El curso de complicaciones disminuye globalmente a los tres y cinco años del seguimiento, en estos periodos los pequeños tamaños de casos n no permiten el cálculo de asociaciones estadísticas. Se requiere entonces un tamaño de muestra más grande con un modelo de seguimiento a mayor tiempo (por ejemplo 10 años).

La prevalencia de fracaso del trasplante en el periodo estudiado fue del 16,4%, resultado muy similar a los reportado en otros centro de referencia a nivel mundial (10-15%)¹⁴.

Se presentan dos picos de pérdida del trasplante renal, el primero en el primer mes con un 27,78% de los casos y el segundo al año (33,33%) lo que sugiere mayor atención al control clínico y paraclínico en estos dos periodos.

10. CONCLUSIONES

La Histocompatibilidad HLA donante-receptor en trasplante renal juega hoy en día un papel menor respecto al desenlace pérdida del injerto o muerte del receptor.

El PRA de Clase I y II, la isquemia fría y el tiempo en lista de espera son importantes determinantes en la supervivencia del injerto. El estudio de estas y otras variables está revolucionando la ciencia del trasplante renal en el mundo.

La etiología de la enfermedad renal crónica de los pacientes trasplantados en el Hospital Universitario de Neiva en el periodo estudiado es diferente a la reportada en la literatura anglosajona debido posiblemente a sesgos de información.

Los dos picos de pérdida del trasplante (al mes por complicaciones vasculares y al año por rechazo agudo) orientan a optimizar la vigilancia médica en estos periodos específicos de susceptibilidad.

La población trasplantada estudiada del programa Surcolombiano son en su mayoría menores de 60 años distando de los registros europeos de pacientes más longevos donde de momento no es posible hacer inferencia de todos los aspectos de la ciencia del trasplante renal.

Se encontró la forma de afiliación al sistema de seguridad social en salud como posible factor relacionado con la sobrevivencia de los injertos, dato que no había sido identificado en la literatura.

Trasplantar precozmente predice éxito del injerto en buena medida dado que se evita la instauración de las complicaciones sistémicas de la enfermedad renal crónica.

REFERENCIAS BLIOGRAFICAS

Situación de la Enfermedad Renal Crónica en Colombia 2013. CUENTA DE ALTO COSTO, Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Base de datos resolución 4700 / 2008 APB, EOC, Fuerzas Militares y Policía. Fecha medición: 30 junio de 2013.

² Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.

³ Coronado CY, Lombo JC, Correa I, Quintero N. Características clínicas y demográficas de los pacientes incidentes en diálisis crónica y su relación con el ingreso programado a diálisis. *Acta Med Colomb* 2013; 38: 138-142.

⁴ García, Álvaro García, and Joaquín Rodelo. "Trasplante renal con donante vivo en Colombia." *Revista Colombiana de Nefrología* 2.1 (2015): 41-46.

⁵ Stock, P. G., Barin, B., Murphy, B., Hanto, D., Diego, J. M., Light, J., & Millis, J. M. (2010). Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *New England Journal of Medicine*, 363(21), 2004-2014.

⁶ Muller, E., Barday, Z., Mendelson, M., & Kahn, D. (2015). HIV-Positive-to-HIV-Positive Kidney Transplantation—Results at 3 to 5 Years. *New England Journal of Medicine*, 372(7), 613-620.

⁷ Lentine, Krista L., et al. "Racial variation in medical outcomes among living kidney donors." *New England Journal of Medicine* 363.8 (2010): 724-732.

⁸ Mirzaee, M., Azmandian, J., Zeraati, H., Mahmoodi, M., Mohammad, K., Etmnan, A. & Haghparast, M. (2014). Short-term and Long-term Survival of Kidney Allograft. *Iranian journal of kidney diseases*, 8(3).

⁹ Remuzzi, Giuseppe, et al. "Long-term outcome of renal transplantation from older donors." *New England Journal of Medicine* 354.4 (2006): 343-352.

¹⁰ de-Leo-Cervantes, Claudia. "Pruebas de Histocompatibilidad en el Programa de Trasplantes." *Revista de investigación clínica* 57.2 (2005): 142-146.

¹¹ Akkina, S. K., Asrani, S. K., Peng, Y., Stock, P., Kim, W., & Israni, A. K. (2012). Development of organ-specific donor risk indices. *Liver transplantation*, 18(4), 395-404.

¹² Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009;88:231-236.

¹³ Seron, D., Fulladosa, X., & Moreso, F. (2005). Risk factors associated with the deterioration of renal function after kidney transplantation. *Kidney International*, 68, S113-S117.

¹⁴ Moreso, Francesc, and Domingo Hernández. "¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión?" *Nefrología (Madrid)* 33.1 (2013): 14-26.

¹⁵ La Manna, Gaetano, et al. "Influence of the immunogenetic KIR and HLA systems on long-term renal transplant outcome." *Annals of Transplantation* 18 (2013): 611-621.

¹⁶ Kälble, T., Alcaraz, A., Budde, K., Humke, U., Karam, G., Lucan, M., ... & Süsal, C. (2010). Guía clínica sobre el trasplante renal. *European Association of Urology*.

¹⁷ Morath, C., Opelz, G., Zeier, M., & Süsal, C. (2014). Clinical relevance of HLA antibody monitoring after kidney transplantation. *Journal of immunology research*, 2014.

¹⁸ Zou, Y., Stastny, P., Süsal, C., Döhler, B., & Opelz, G. (2007). Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *New England Journal of Medicine*, 357(13), 1293-1300.

¹⁹ Pascual, Julio, et al. "Chronic renal dysfunction in kidney transplant recipients. Consensus Document. Spanish Consensus Group on Renal Dysfunction in Kidney

Transplantation Patients." *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología* 32 (2012): 1.

²⁰ Instituto Nacional de Salud, dirección redes en salud pública subdirección red nacional de trasplantes y bancos de sangre, Coordinación nacional red donación y trasplantes. Informe anual red de donación y trasplantes 2013. Edición en Línea: ISSN 2256-408X

²¹ Bermeo, S., Ostos, H., & Cubillos, J. (2015). Trasplantes de órganos perspectiva histórica y alternativas futuras. *Revista Facultad de Salud-RFS*, 1(2), 63-71.

²² Coronado, Carlos Yesid, et al. "Características clínicas y demográficas de los pacientes incidentes en diálisis crónica y su relación con el ingreso programado a diálisis." *Acta Med Colomb* 38 (2013): 138-142.

²³ Gutiérrez, J. C., Riveros, C. L. S., Cerquera, E. A., & Gutiérrez, N. H. H. (2014). Causas que contribuyen a la pérdida del trasplante renal de donante cadavérico en la Fundación Surcolombiana de Trasplantes. Febrero 2007 a noviembre de 2012, Neiva, Colombia. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 42(2), 83-89.

²⁴ Palacios, José Manuel, et al. "Influencia de histocompatibilidad HLA en sobrevida de injerto renal: análisis de 135 casos." *Rev. Chilena de Cirugía* 2002; 54: 231-234 (2002).

²⁵ Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, et al. All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation* 2002; 74:1192-4.

²⁶ Foster, B. J., et al. "Impact of HLA mismatch at first kidney transplant on lifetime with graft function in young recipients." *American Journal of Transplantation* 14.4 (2014): 876-885.

²⁷ Loupy, A., Lefaucheur, C., Vernerey, D., Prugger, C., van Huyen, J. P. D., Mooney, N.,... & Anglicheau, D. (2013). Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *New England Journal of Medicine*, 369(13), 1215-1226.

- ²⁸ Josephson, Michelle A. "Late kidney dysfunction in a kidney transplant recipient." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (2013): CJN-07390713.
- ²⁹ Montgomery, R. A., Lonze, B. E., King, K. E., Kraus, E. S., Kucirka, L. M., Locke, J. E., & Zachary, A. A. (2011). Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *New England Journal of Medicine*, 365(4), 318-326.
- ³⁰ Sharif, A., N. Alachkar, and E. Kraus. "Incompatible kidney transplantation: a brief overview of the past, present and future." *QJM* (2012): hcs154.
- ³¹ Wongsaroj, Patarapha, et al. "Modern approaches to incompatible kidney transplantation." *World journal of nephrology* 4.3 (2015): 354.
- ³² Yaich, Soumaya. "ABO-Incompatible kidney transplantation." *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 24.3 (2013): 463.
- ³³ Marfo, Kwaku, et al. "Desensitization protocols and their outcome." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6.4 (2011): 922-936.
- ³⁴ Bermeo S, Guerra MT, Ostos H. Frecuencias de HLA-A, B y DRB1 en una población de Huila-Colombia. *Revista Facultad de salud*. Vol. 2 Nro. 1 - 2010: 9-19.
- ³⁵ Bahde R, Vowinkel T, Unser J, Anthoni C, Hölzen JP, Suwelack B et al. Prognostic factors for kidney allograft survival in the Eurotransplant Senior Program. *Ann Transplant*, 2014; 19: 201-209.
- ³⁶ Amatya A, Florman S, Paramesh A, Amatya A, McGee J, Killackey M, et al. HLA-matched kidney transplantation in the era of modern immunosuppressive therapy. *Dialysis & Transplantation* 39.5 (2010):193-198.
- ³⁷ Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Smith JM, Hanley JA. Impact of HLA mismatch at first kidney transplant on lifetime with graft function in young recipients. *American Journal of Transplantation* 14.4 (2014): 876-885.

³⁸ Siddiqi N, McBride MA, Hariharan S. Similar risk profiles for post-transplant renal dysfunction and long term graft failure: UNOS/OPTN database analysis. *KidneyInt.* 2004; 65:1906-13.

³⁹ Montgomery, Robert A. "Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols." *American Journal of Transplantation* 10.3 (2010): 449-457.

⁴⁰ Abramowicz, D., Cochat, P., Claas, F. H., Heemann, U., Pascual, J., Dudley, C.,... & Spasovski, G. (2014). European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrology Dialysis Transplantation*, gfu216.

⁴¹ Niemann, Claus U., et al. "Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function." *New England Journal of Medicine* 373.

ANEXOS

Anexo A. Acta de aprobación comité Bioética.



**COMITÉ DE ETICA BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA.**

ACTA DE APROBACIÓN.

ACTA DE APROBACIÓN N°: 010-001

Fecha en que fue sometido a consideración del comité: 15 de Septiembre de 2015.

Nombre completo del Proyecto: "HISTOCOMPATIBILIDAD HLA Y DESENLACES CLÍNICOS ADVERSOS EN TRASPLANTE RENAL"

Enmienda Revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigadora Claudia Hernández y Coinvestigador Ángel Rolando Galván, Henry Ostos Alfonso, Giovanni Caviedes Pérez.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 875 del 24 de Octubre de 2013 el comité de Ética Bioética e Investigación de cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedido por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

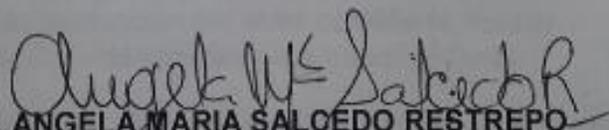
El Comité de Ética Bioética e Investigación Certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.
 - a. Resumen del proyecto
 - b. Protocolo de Investigación
 - c. Formato de Consentimiento Informado.
 - d. Protocolo de Evento Adverso.
 - e. Formato de recolección de datos
 - f. Folleto del Investigador (si aplica)
 - g. Resultado de evaluación por otros comités (si aplica)
 - h. Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.
2. El comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera riesgo mínimo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.
3. El comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.

4. El comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
5. El investigador Principal deberá:
 - a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse si la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
 - b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
 - c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
 - d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
 - e. El investigador se compromete una vez terminado su proyecto en hacer una retroalimentación en el servicio donde realizó la investigación para presentar los resultados del estudio.
 - f. El informe final de la investigación se debe hacer entrega al comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
 - g. Si el tiempo para el desarrollo del proyecto es más de un año debe presentar un informe anual del proyecto.
 - h. El Investigador se comprometen con hacer entrega al Hospital Universitario de Neiva de un artículo publicado en una revista indexada de la investigación realizada.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética.

Nombre Investigador: Claudia Hernández.


Dra. ANGELA MARIA SALCEDO RESTREPO
Presidente Comité de Ética Bioética e Investigación.

Anexo B. Matriz de variables.

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo.	Día del último cumpleaños.	Continua, en años
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	Documento legal	1= Masculino 2= Femenino
GRUPO SANGUINEO	Conjunto de antígenos que clasifican en grupos distintivos la sangre humana	Dato tomado por laboratorio	-Grupo O: será 1 - Grupo A: será 2 - Grupo B: Será 3 - Grupo AB: será 4
AREA DE RESIDENCIA	Zona geográfica y cultural donde vive la mayor parte del tiempo un individuo	Tomado de historia clínica	- Urbano será 1 - Rural será 2
ASEGURAMIENTO	Modelo de afiliación al sistema de seguridad social en salud Colombiano	Tomado de historia clínica	- Contributivo será 1 - Subsidiado: será 2 - Vinculado: será 3 - Especial: será 4 - Prepagada será 5 - Particular: será 6 - Otro: será 7
ESTRATO	Conjunto de elementos que clasifican económicamente a un individuo	Tomado de historia clínica	Ordinal: 1, 2, 3, 4, 5, 6,7.
ESCOLARIDAD	Ultimo nivel académico cursado	Tomado de historia clínica	- Primaria será 1 - Secundaria será 2 - Universitario será 3 - Analfabeta será 4
OCUPACION	Trabajo u oficio al que se dedica mayormente un individuo	Dato tomado de historia clínica	1-T: Trabaja 2-NT: Desempleado 3-H: Hogar 4-P: Pensionado 5-SD: Sin Dato
ESTADO CIVIL	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.	Dato tomado de historia clínica	- Soltero será 1 - Casado será 2 - Separado será 3 - Unión Libre será 4 - Viudo/a sera5
CAUSA DE ERC	Condición médica que lo llevo a perder la Tasa de filtración glomerular por debajo de 15 ml/min/1,73m ²	Dato tomado de historia clínica	1: Desconocida 2: HTA 3: Diabetes 4:

			Glomerulonefritis 5: Uropatía obstructiva 6: Otro 7: HTA Y Diabetes 8: Inespecífica
TIPO DE DIALISIS	Especificación de la técnica para reemplazar la función renal	Dato tomado de historia clínica	1: Hemodiálisis 2: Diálisis peritoneal 3: Ambas
PRA CUALITATIVO CLASE I	Positividad o negatividad del Panel reactivo de anticuerpos de Clase I	Dato tomado de historia clínica laboratorios estudio pre trasplante – Laboratorio de Genética Universidad Surcolombiana.	1: Positivo 2: Negativo
PRA CUALITATIVO CLASE II	Positividad o negatividad del Panel reactivo de anticuerpos de Clase II	Dato tomado de historia clínica laboratorios estudio pre trasplante – Laboratorio de Genética Universidad Surcolombiana.	1: Positivo 2: Negativo
PRA CUANTITATIVO CLASE I	Cuantificación en porcentaje de la positividad de la prueba cualitativa para el Panel reactivo de anticuerpos de Clase I	Dato tomado de historia clínica laboratorios estudio pre trasplante – Laboratorio de Genética Universidad Surcolombiana.	Se dará en Porcentaje
PRA CUANTITATIVO CLASE II	Cuantificación en porcentaje de la positividad de la prueba cualitativa para el Panel reactivo de anticuerpos de Clase II	Dato tomado de historia clínica laboratorios estudio pre trasplante – Laboratorio de Genética Universidad Surcolombiana.	Se dará en Porcentaje
Pre LEUCOCITOS	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria	Medición del número de células en el laboratorio previo al trasplante renal	Continua, en números
Pre Hemoglobina	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos	Medición por laboratorio previo al trasplante renal	Continua, en números

Pre Hematocrito	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual	Medición por laboratorio previo al trasplante renal	Porcentaje
Pre plaquetas	Elementos formes hemáticos encargados de la coagulación y otras funciones endocrinas/endoteliales.	Medición por laboratorio previo al trasplante renal	Continua, en números
PreBUN	Nitrógeno Ureico en Sangre	Medición por laboratorio previo al trasplante renal	Continua, en números
Pre Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina usado como aproximación a la función renal.	Medición por laboratorio previo al trasplante renal	Continua, en números
Pre GLUCOSA	cantidad de glucosa contenida en la sangre	Medición por laboratorio previo al trasplante renal	Continua, en números
Pre Ácido úrico	Producto degradación purinas	Medición por laboratorio previo al trasplante renal	Continua, en números
Pre Proteinuria	Cantidad de proteínas en la orina, medida como proteínas en orina de 24 horas.	Medición por laboratorio previo al trasplante renal	Continua, en números
Pre DIURESIS	Volumen de orina emitida en 24 horas.	Consignada en la historia clínica	Continua, en números
Pre Presión arterial sistólica	presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos	Nivel en mmHg toma de presión arterial pre trasplante consignada en historia clínica.	Continua, en números
Pre Presión arterial diastólica	presión que ejerce la sangre sobre la pared del vaso al final del ciclo cardiaco	Nivel en mmHg toma de presión arterial pre trasplante consignada en historia clínica.	Continua, en números
Pre PESO	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad	Dato consignado pre trasplante en la historia clínica.	Continua, en números
pre TALLA	Distancia vertical de un cuerpo respecto a la tierra o a cualquier otra superficie tomada como referencia	Dato consignado pre trasplante en la historia clínica.	Continua, en números
PreIMC	Índice DE masa corporal, medida que relaciona peso y talla de un individuo.	Dato consignado pre trasplante en la historia clínica.	Continua, en números
TIEMPO DESDE EL DIAGNOSTICO INICIAL AL TRASPLANTE	Tiempo en años desde el diagnóstico de la enfermedad que llevo a insuficiencia renal terminal hasta el momento	Dato consignado pre trasplante en la historia clínica.	Continua, en años

	del trasplante renal.		
TIEMPO EN DIALISIS PERITONEAL	Tiempo en años desde el inicio de diálisis peritoneal hasta el trasplante renal.	Dato consignado pre trasplante en la historia clínica.	Continua, en años
TIEMPO EN HEMODIÁLISIS	Tiempo en años desde el inicio de la hemodiálisis hasta el trasplante renal.	Dato consignado pre trasplante en la historia clínica.	Continua, en años
TIEMPO DESDE INGRESO A LISTA DE ESPERA Y TRASPLANTE	Tiempo en años desde el ingreso a la lista de espera hasta la fecha del trasplante.	Dato consignado pre trasplante en la historia clínica.	Continua, en años
TIPO DONANTE	Condición biológica del donante al momento de la nefrectomía.	Dato consignado pre trasplante en la historia clínica.	- Cadavérico 1 - Vivo 2
No. INCOMPATIBILIDADES HLA	Numero de incompatibilidades HLA entre donante y receptor.	Dato tomado de historia clínica laboratorios estudio pre trasplante – Laboratorio de Genética Universidad Surcolombiana.	Ordinal, 0, 1, 2, 3, 4,5 y 6.
EDAD DEL DONANTE	Edad en años del donante al momento de la nefrectomía.	Dato consignado en la historia clínica.	Continua, en años
CAUSA DE MUERTE	Condición que llevo a la muerte al donante cadavérico.	Dato consignado en la historia clínica.	Se llenará solamente si el donante es de tipo cadavérico (1), y corresponderá a: - TCE 1 - ACV: 2 - Tumor Cerebral: 3 - Anoxia Cerebral: 4 - otra: meningitis: 5
SOLUCION DE PERFUSION	Tipo de solución empleada en la preservación del órgano.	Dato consignado en la historia clínica.	- Custodiol: será 1 - Celsior: será 2 - Winsconsin: será 3 - HTK solution: 4
TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA	Intervalo transcurrido, en horas entre la perfusión del órgano con la solución de la preservación fría y el desclampaje arterial en el receptor	Dato consignado en la historia clínica.	Continua, en horas
TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA DEL RECEPTOR	Cantidad de días desde el ingreso del receptor para el trasplante renal hasta su egreso institucional.	Dato consignado en la historia clínica.	Continúa en días.

Variables clínicas con seguimiento a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años			
LEUCOCITOS	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria	Medición del número de células en el laboratorio a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años posterior al trasplante renal	Continua, en números
Hemoglobina	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos	Medición por laboratorio a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años posterior al trasplante renal	Continua, en números
Hematocrito	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual	Medición por laboratorio a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años posterior al trasplante renal	Porcentaje
Plaquetas	Elementos formes hemáticos encargados de la coagulación y otras funciones endocrinas/endoteliales.	Medición por laboratorio a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años posterior al trasplante renal	Continua, en números
BUN	Nitrógeno Ureico en Sangre	Medición por laboratorio a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años posterior trasplante renal	Continua, en números
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina usado como aproximación a la función renal.	Medición por laboratorio a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años posterior trasplante renal	Continua, en números
Glicemia	cantidad de glucosa contenida en la sangre	Medición por laboratorio a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años posterior trasplante renal	Continua, en números
Ácido Úrico	Producto degradación purinas	Medición por laboratorio a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5	Continua, en números

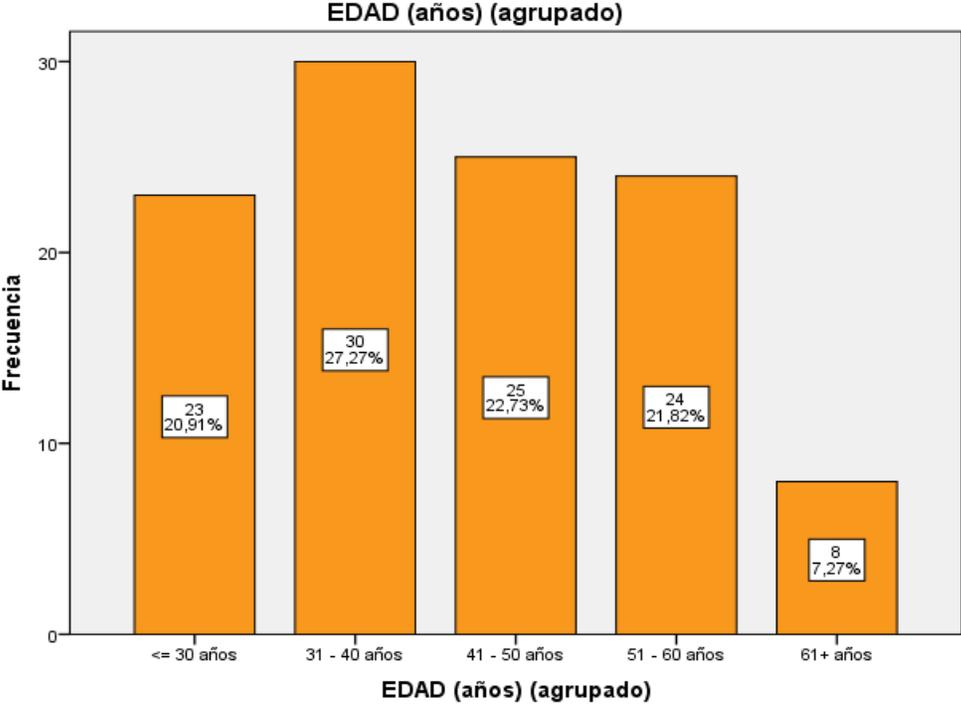
		años posterior trasplante renal	
Proteinuria	Cantidad de proteínas en la orina, medida como proteínas en orina de 24 horas.	Medición por laboratorio a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años posterior al trasplante renal	Continua, en números
Depuración Creatinina	Estimación matemática de la función renal mediante el cálculo de la eliminación de la creatinina expresada en ml/min/1,73m ²	Medición por laboratorio y calculo a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años posterior al trasplante renal	Continua, en números
DIURESIS	Volumen de orina emitida en 24 horas.	Consignada en la historia clínica a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años pos trasplante.	Continua, en números
Presión Arterial sistólica	presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos	Nivel en mmHg toma de presión arterial a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años pos trasplante consignada en historia clínica.	Continua, en números
Presión arterial diastólica	presión que ejerce la sangre sobre la pared del vaso al final del ciclo cardiaco	Nivel en mmHg toma de presión arterial a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años pos trasplante consignada en historia clínica.	Continua, en números
complicaciones VASCULARES	Dificultad o condición mórbida de naturaleza vascular que amenaza la vida del injerto y/o huésped.	Complicaciones vasculares consignadas en la historia a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años pos trasplante renal.	0: Ninguna 1: Hemorragia que amerita transfusión sanguínea 2: Hematomas Perirrenal 3: Linfocele 4: Trombosis venosa (Diagnostico por Doppler) 5: Trombosis arterial (Diagnostico por Doppler) 6: Estenosis

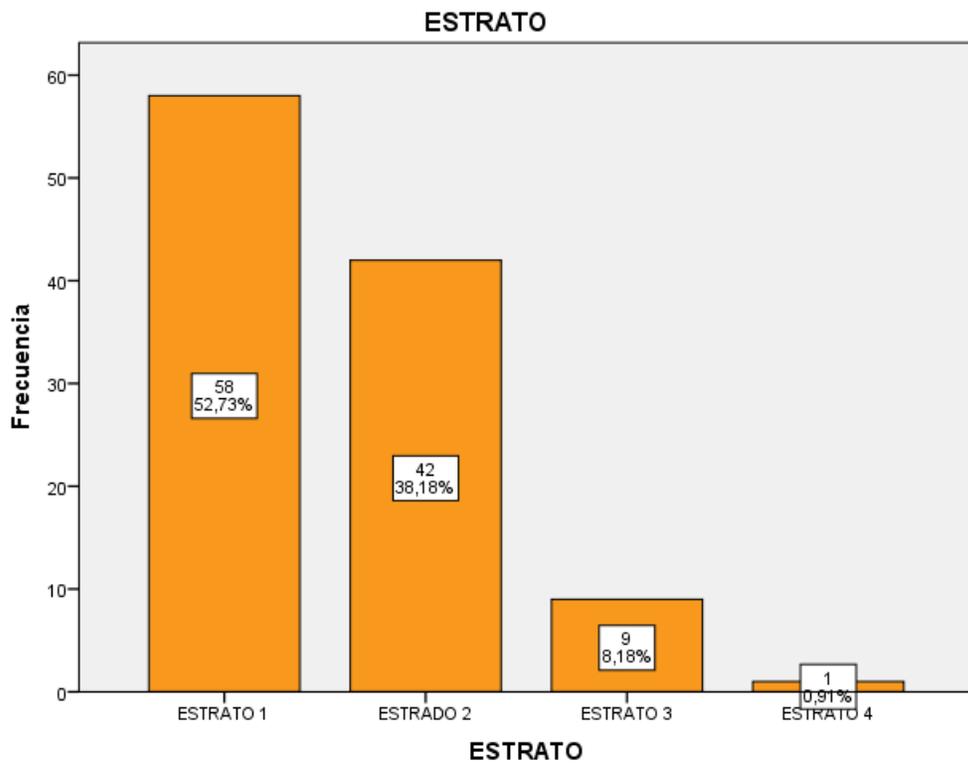
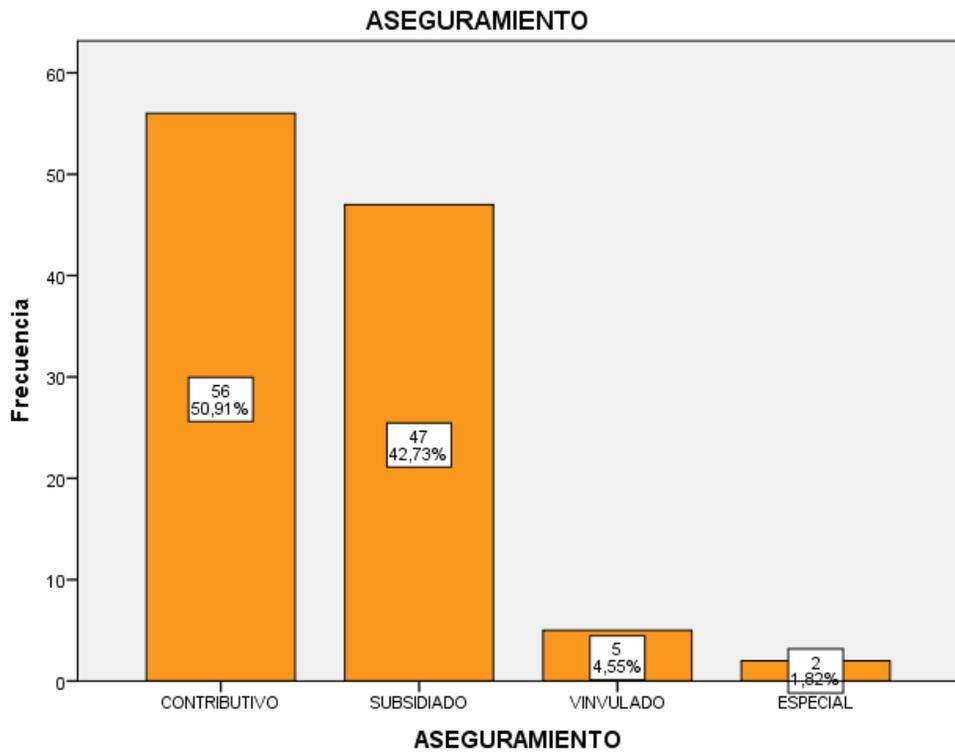
			Arterial 7: FAV 8: Aneurisma Arteria Renal
RECHAZO INJERTO	Diagnostico por biopsia y/o clínico de inflamación humoral o celular del injerto por una respuesta inmune del huésped.	Rechazo del injerto consignado en la historia a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 añospos trasplante renal.	0: Ninguna 1: Mediado por Células 2: Mediado por Anticuerpos
NTA	Diagnostico por biopsia de inflamación con apoptosis de las células del epitelio tubular.	NTA consignada en la historia a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 añospos trasplante renal.	(Diagnóstico por Biopsia) 0: NO 1: SI
FUNCION RETARDADA	Paciente que amerita de apoyo dialítico en la primera semana post trasplante	Medición única tomada del registro al mes pos trasplante.	0: No 1: Si
NEFROPATIA CRONICA DEL INJERTO	Secuelas de daños graduales y acumulativos en el riñón trasplantado que en grado variable de intensidad, frecuencia e irreversibilidad llevan en un tiempo variable a la pérdida de la función del injerto.	Nefropatía crónica del injerto consignada en la historia a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 añospos trasplante renal.	0: No 1: Si
Complicaciones UROLOGICAS	Dificultad o condición mórbida de naturaleza urológica que amenaza la vida del injerto y/o huésped.	Complicaciones urológicas consignadas en la historia a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 añospos trasplante renal.	0: Ninguna 1: Fístula Urinaria 2: Urinoma 3: Infección Urinaria 4: Estenosis Ureteral 5: Urolitiasis
complicaciones INFECCIOSAS	Dificultad o condición mórbida de naturaleza infecciosa que amenaza la vida del injerto y/o huésped.	Complicaciones infecciosas consignadas en la historia a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años pos trasplante renal.	0: Ninguna 1: Citomegalovirus 2: Poliomavirus 3: Otras Virales 4: Bacterianas 5: Fúngicas 6: Parasitarias
complicaciones METABOLICAS	Dificultad o condición mórbida de naturaleza metabólica que amenaza la vida del injerto y/o huésped.	Complicaciones metabólicas consignadas en la historia a 1 mes, 3	0: Ninguna 1: Dislipidemias (Elevación de colesterol o

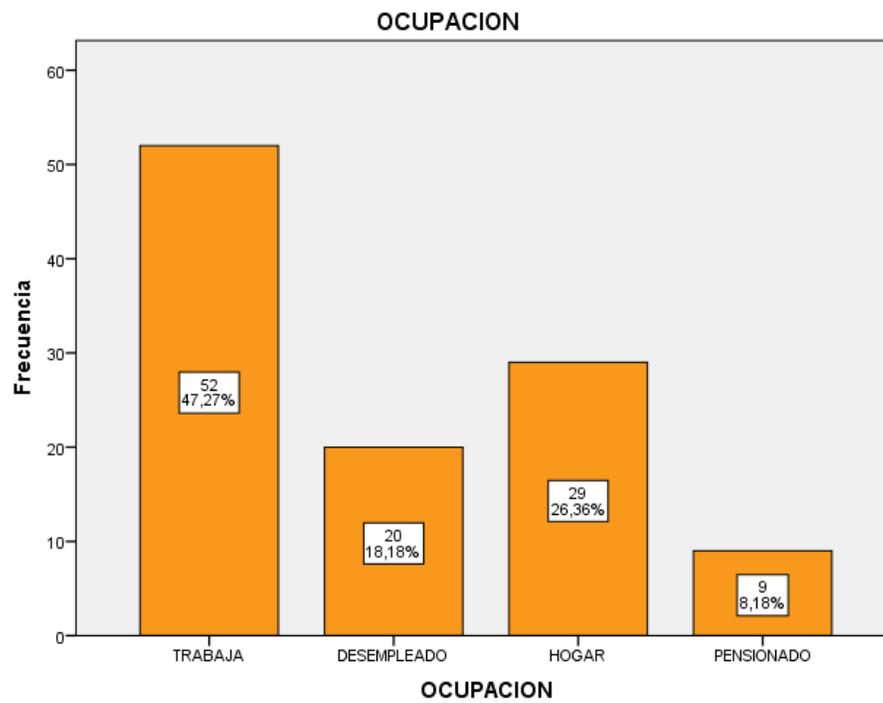
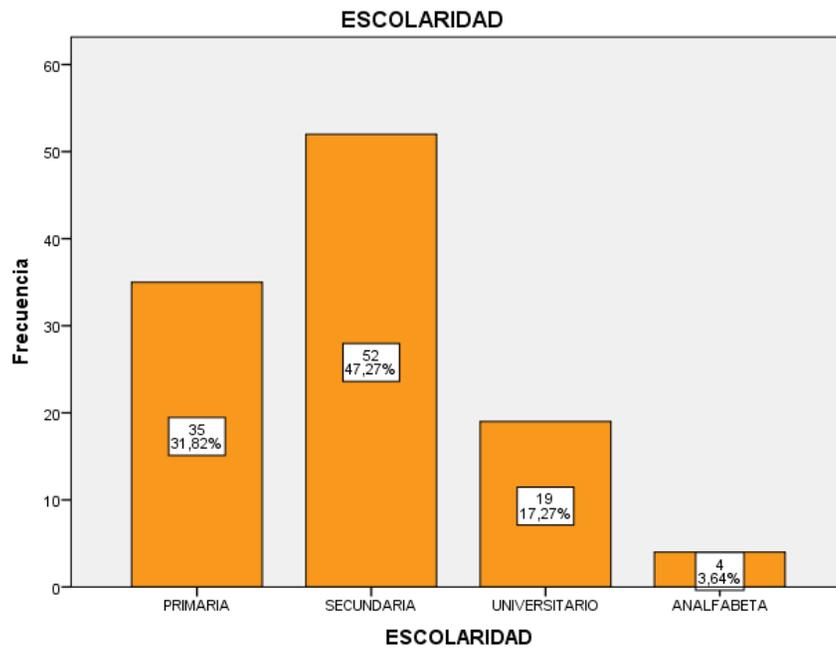
		meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 añospos trasplante renal.	triglicéridos) 2: Diabetes Post Trasplante (Aumento de 2 glicemias consecutivas mayor de 126mg/dL)
PERDIDA DEL INJERTO	Depuración de creatinina inferior a 15 ml/minuto/1.73m² por causa multifactorial en un paciente re trasplantado.	Registro de pérdida del injerto en la historia a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 añospos trasplante renal.	0: No 1: Si
FALLECIMIENTO DEL RECEPTOR	Cese de las funciones vitales de un individuo relacionadas por complicaciones del trasplante	Registro de muerte en la historia a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 añospos trasplante renal.	0: No 1: Si
OTRAS COMPLICACIONES	Otras Dificultad o condición mórbida no vascular, infecciosa, metabólica o urológica que amenaza la vida del injerto y/o huésped.	Complicaciones no vascular, infecciosa, metabólica o urológica consignadas en la historia a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años y 5 añospos trasplante renal.	0: No 1: Si

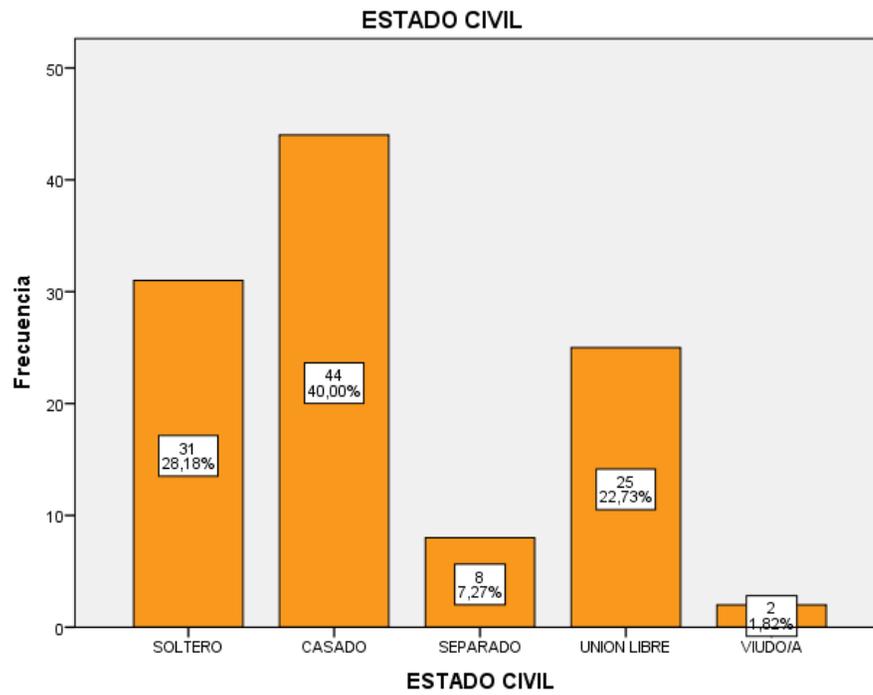
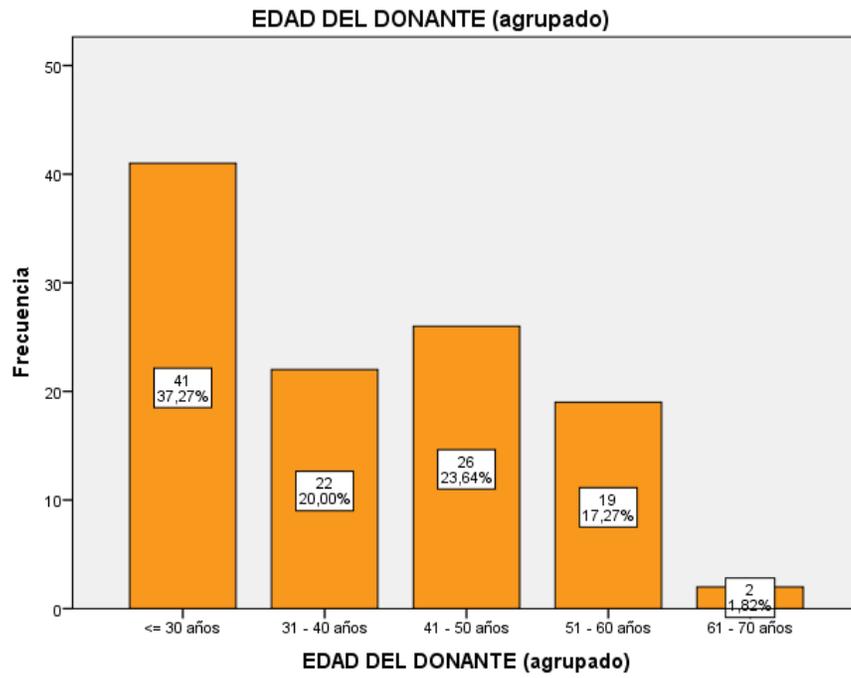
Anexo C. Análisis estadístico.

Graficas caracterización sociodemográfica









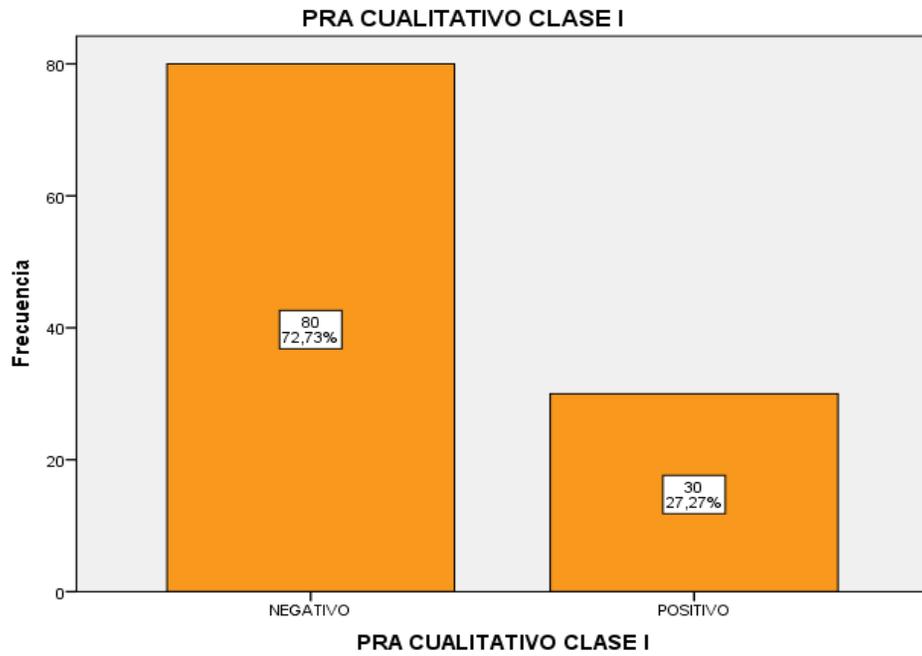
Anexo D. IMC pre trasplante.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	DESNUTRICIÓN	2	1,8	1,9
	PESO BAJO	20	18,2	18,5
	PESO NORMAL	63	57,3	58,3
	SOBREPESO	12	10,9	11,1
	OBESIDAD Grado 1	7	6,4	6,5
	OBESIDAD Grado 2	4	3,6	3,7
	Total	108	98,2	100,0
Perdidos	Sistema	2	1,8	
	Total	110	100,0	

PRA cualitativo clase I

	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	80	72,7
POSITIVO	30	27,3
Total	110	100,0

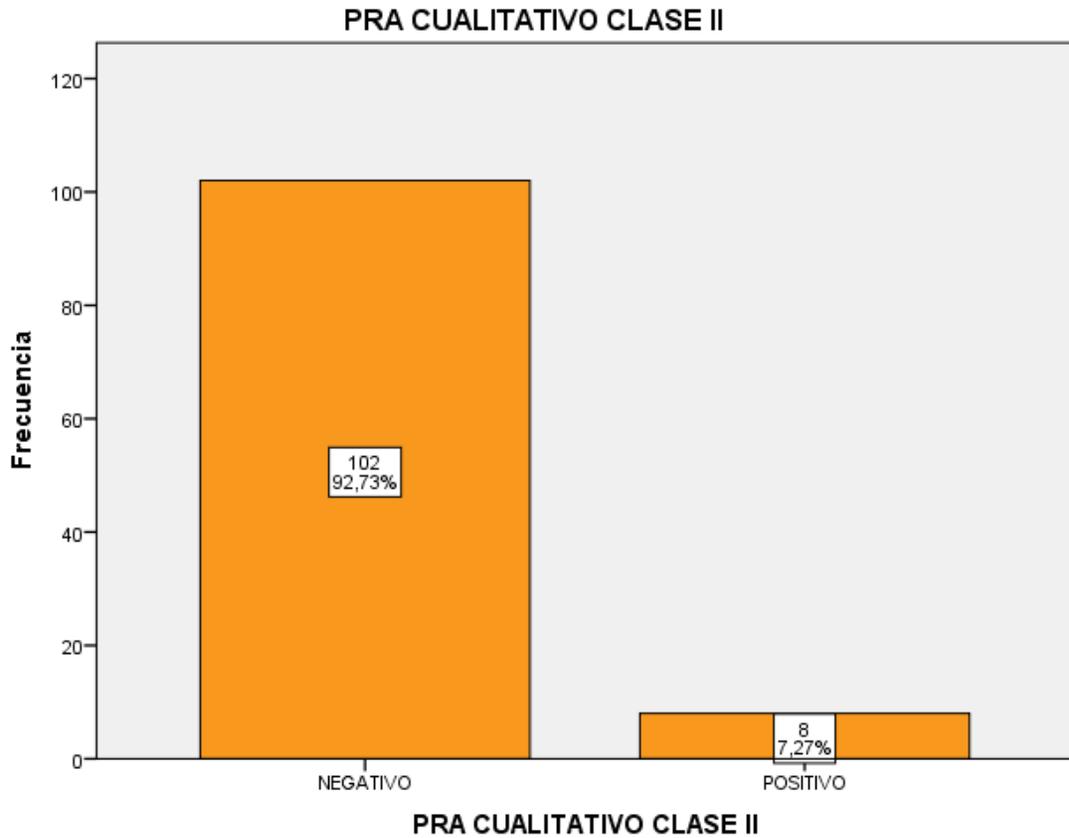
PRA cualitativo clase I



PRA cualitativo clase II

	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	102	92,7
POSITIVO	8	7,3
Total	110	100,0

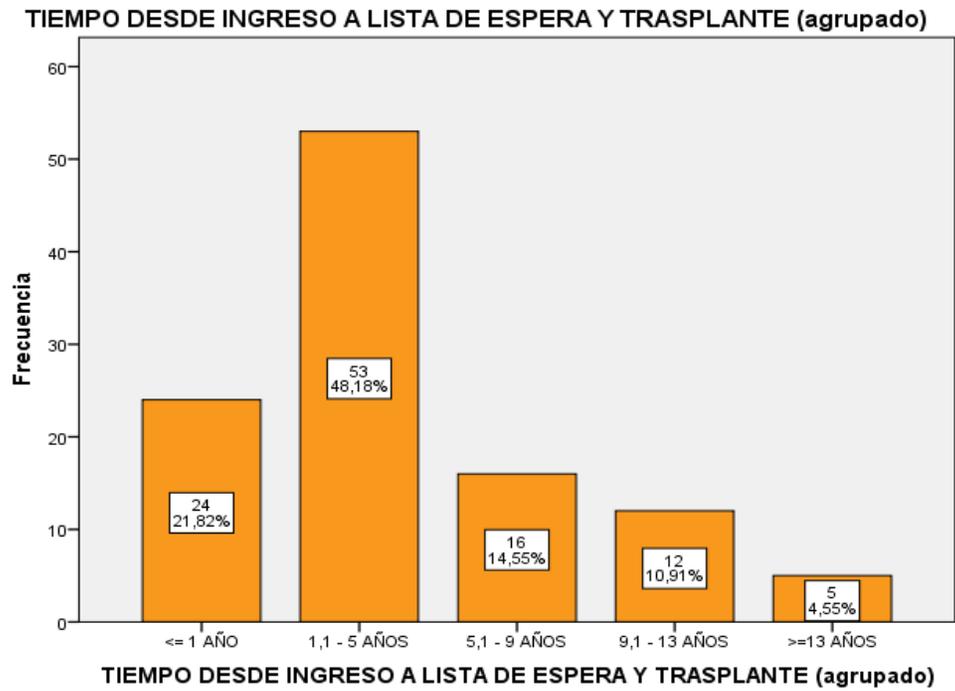
PRA cualitativo clase II



Tiempo desde ingreso a lista de espera y trasplante.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	<= 1 AÑO	24	21,8
	1,1 - 5 AÑOS	53	48,2
	5,1 - 9 AÑOS	16	14,5
	9,1 - 13 AÑOS	12	10,9
	>=13 AÑOS	5	4,5
	Total	110	100,0

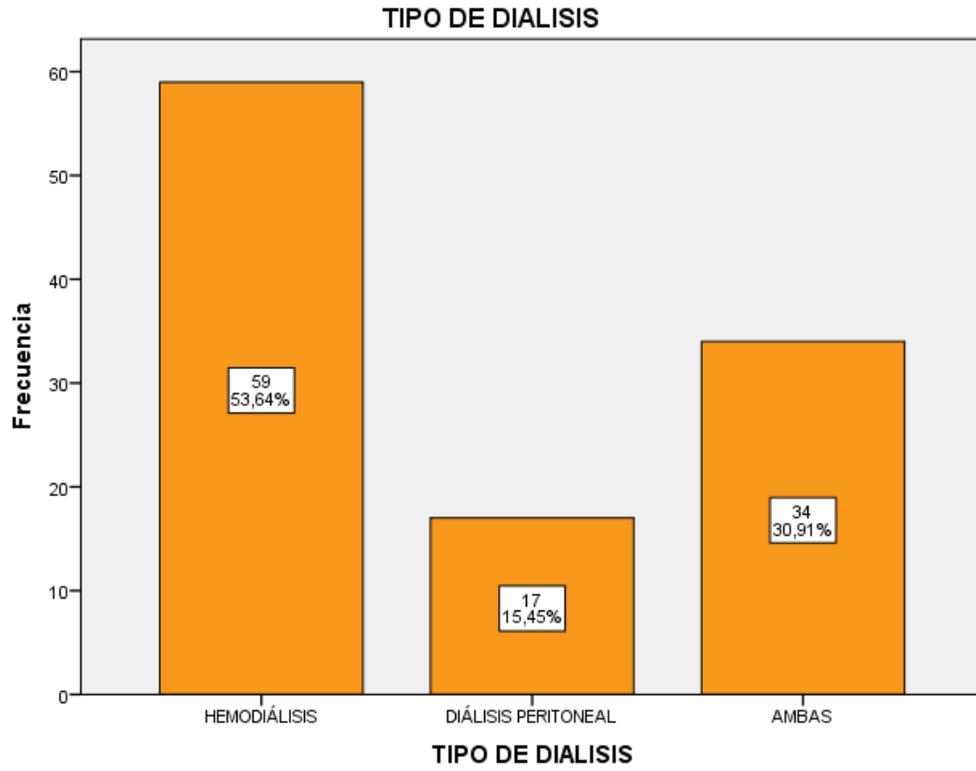
Tiempo desde ingreso a lista de espera y trasplante.



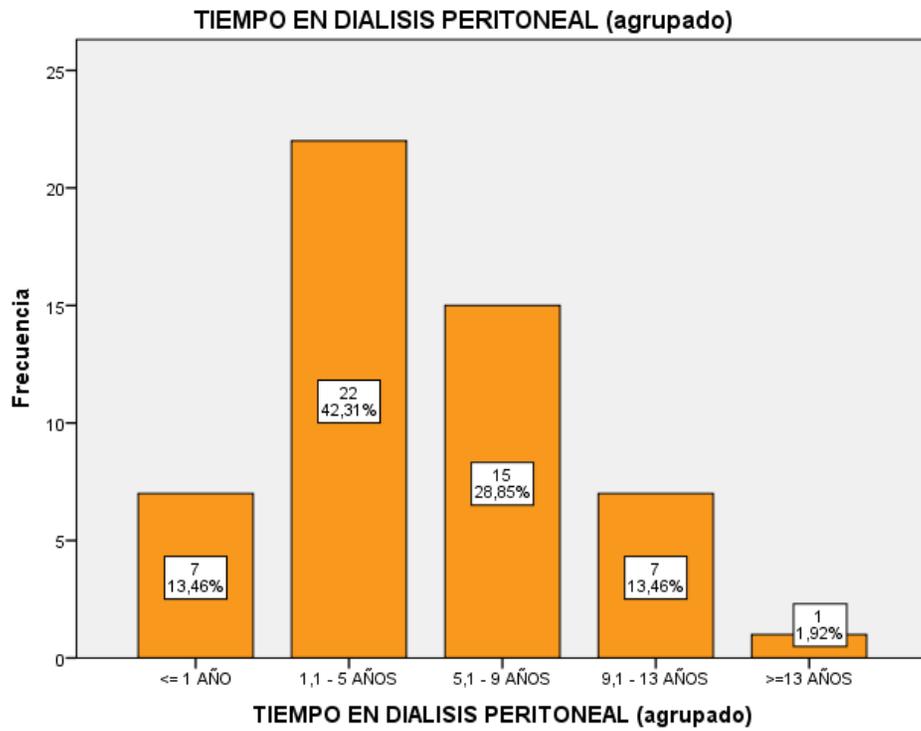
Tipo de diálisis

	Frecuencia	Porcentaje
HEMODIÁLISIS	59	53,6
DIÁLISIS PERITONEAL	17	15,5
AMBAS	34	30,9
Total	110	100,0

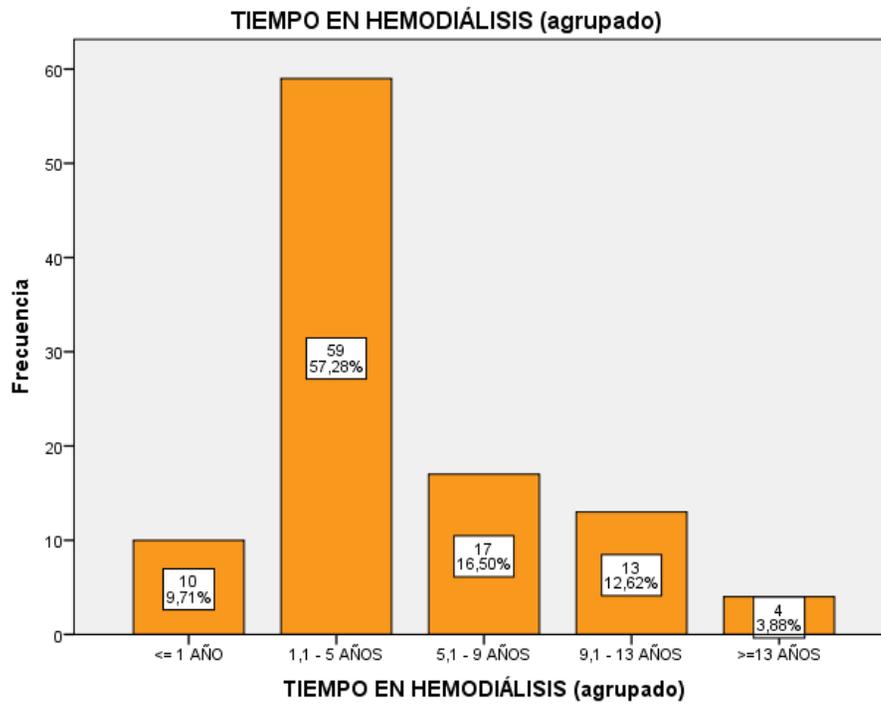
Tipo de diálisis



Tiempo en diálisis peritoneal.



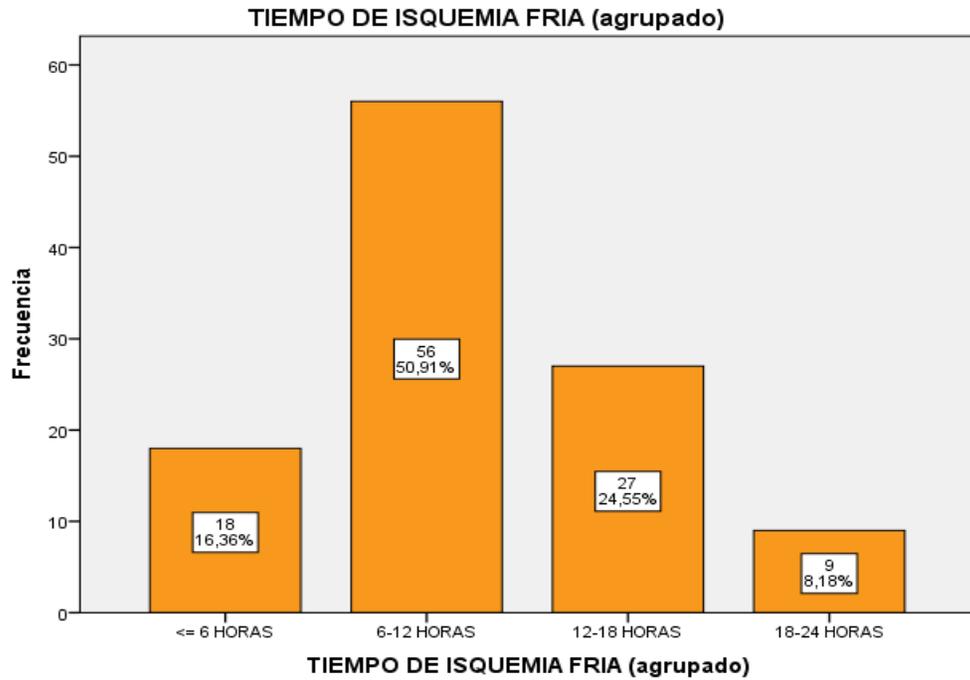
tiempo en hemodiálisis.



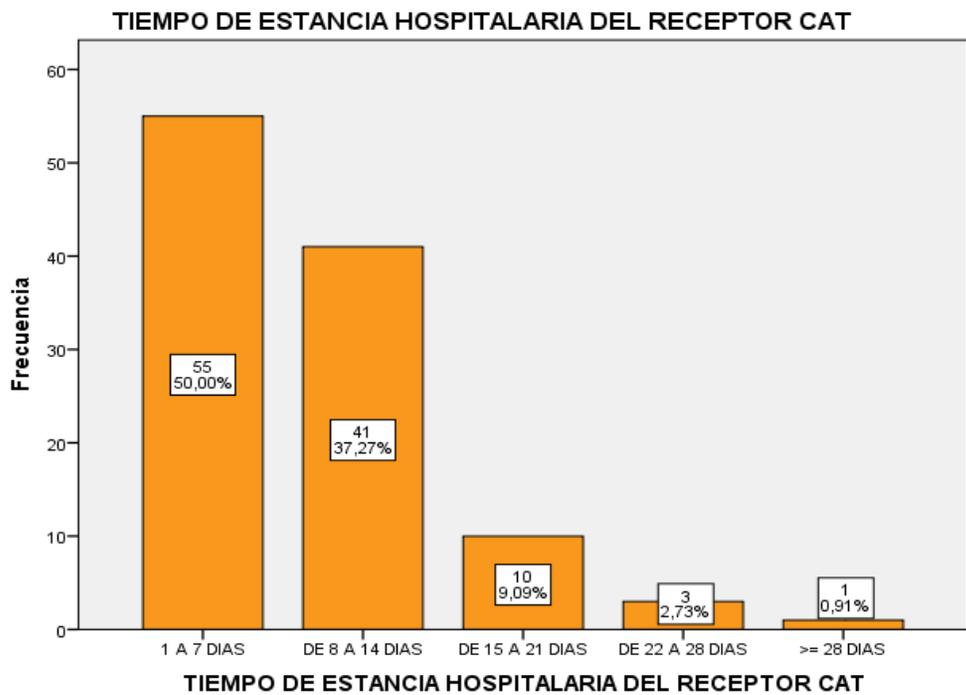
Tiempo de isquemia fría.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	<= 6 HORAS	18	16,4
	6-12 HORAS	56	50,9
	12-18 HORAS	27	24,5
	18-24 HORAS	9	8,2
	Total	110	100,0

Tiempo de isquemia fría.



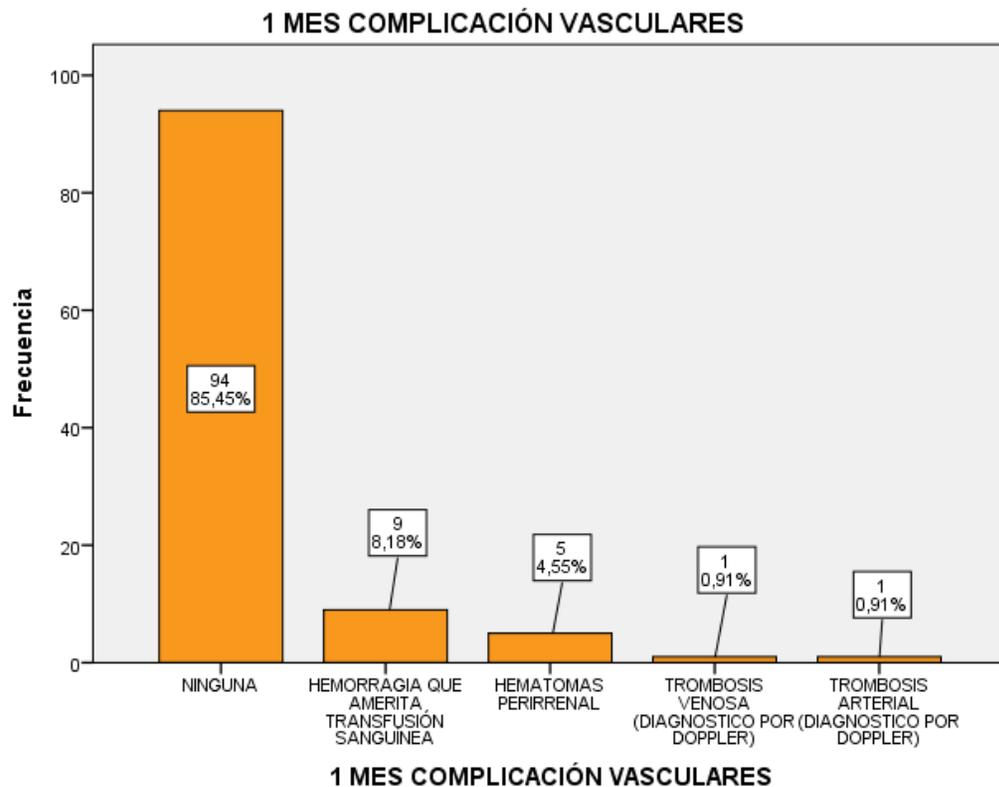
Tiempo estancia hospitalaria.



Mes complicaciones vasculares.

	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNA	94	85,5
HEMORRAGIA QUE AMERITA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA	9	8,2
HEMATOMAS PERIRRENAL	5	4,5
TROMBOSIS VENOSA (DIAGNOSTICO POR DOPPLER)	1	0,9
TROMBOSIS ARTERIAL (DIAGNOSTICO POR DOPPLER)	1	0,9
Total	110	100,0

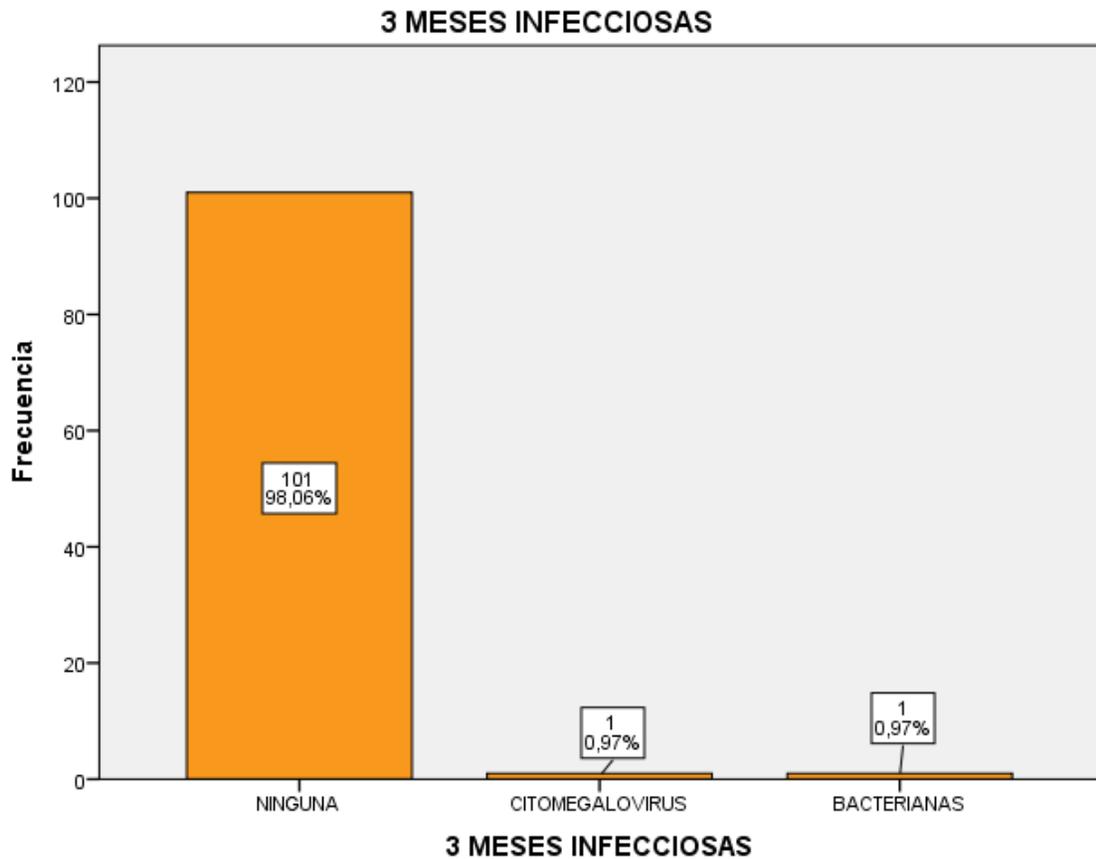
Mes complicaciones vasculares.



Meses complicaciones infecciosas.

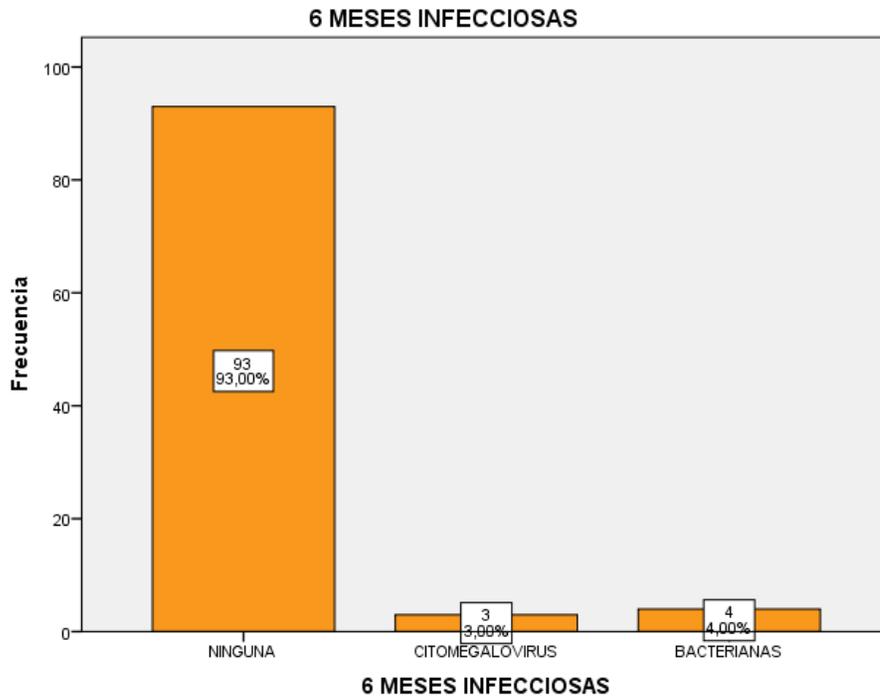
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NINGUNA	101	91,8	98,1
	CITOMEGALOVIRUS	1	,9	1,0
	BACTERIANAS	1	,9	1,0
	Total	103	93,6	100,0
Perdidos	Sistema	7	6,4	
	Total	110	100,0	

Meses complicaciones infecciosas.



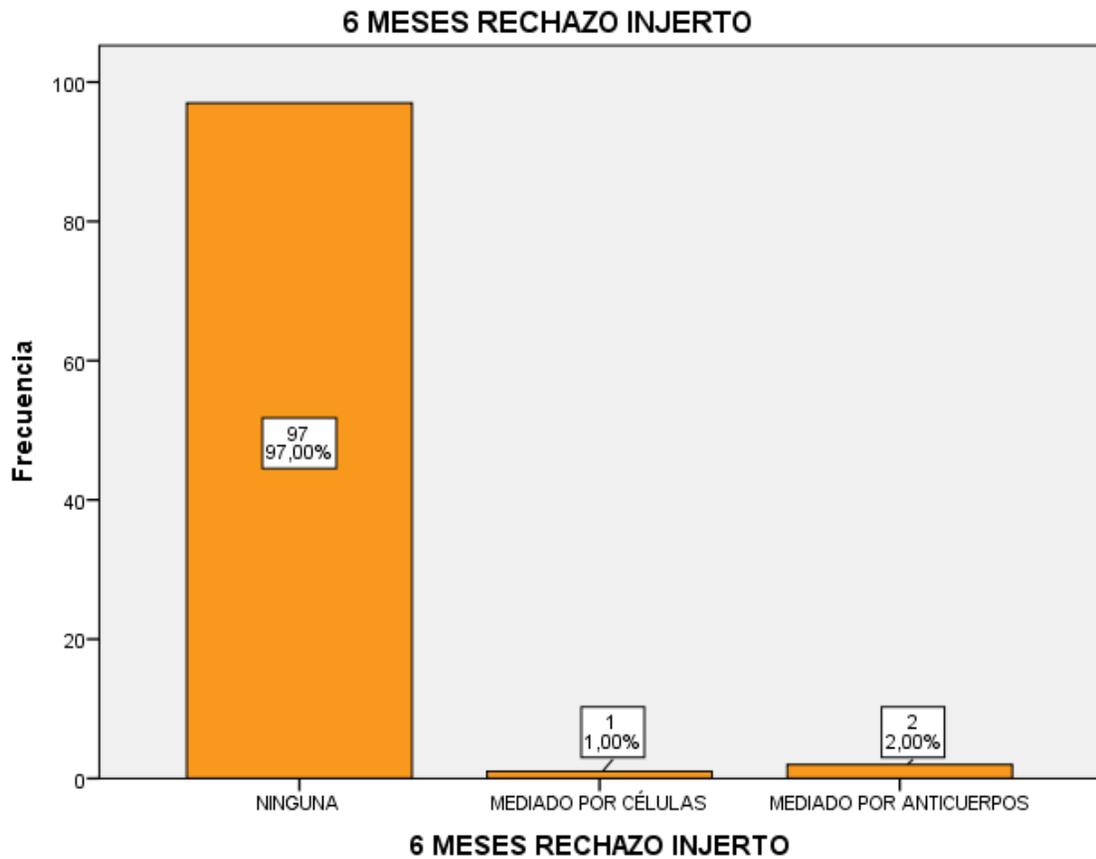
Meses complicaciones infecciosas.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NINGUNA	93	84,5	93,0
	CITOMEGALOVIRUS	3	2,7	3,0
	BACTERIANAS	4	3,6	4,0
	Total	100	90,9	100,0
Perdidos	Sistema	10	9,1	
	Total	110	100,0	



6 MESES RECHAZO INJERTO

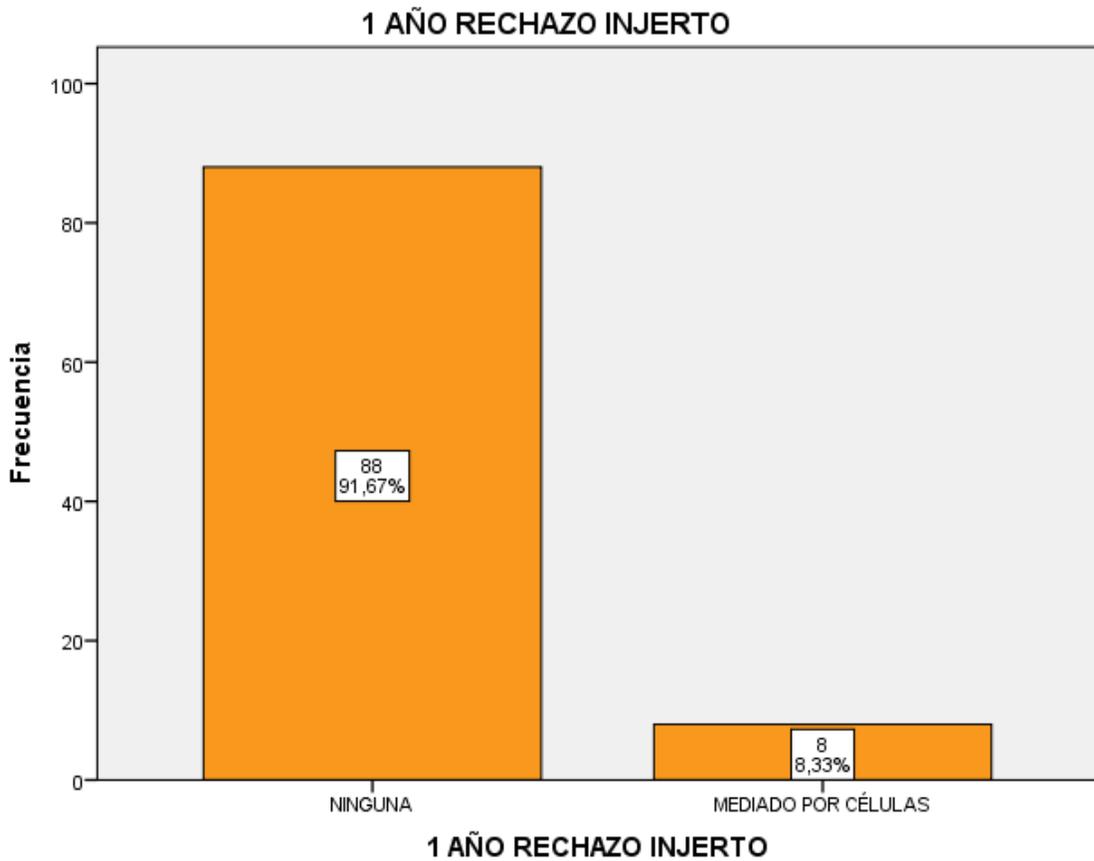
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NINGUNA	97	88,2	97,0
	MEDIADO POR CÉLULAS	1	,9	1,0
	MEDIADO POR ANTICUERPOS	2	1,8	2,0
	Total	100	90,9	100,0
Perdidos	Sistema	10	9,1	
	Total	110	100,0	



Año rechazo Injerto.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NINGUNA	88	80,0	91,7
	MEDIADO POR CÉLULAS	8	7,3	8,3
	Total	96	87,3	100,0
Perdidos	Sistema	14	12,7	
	Total	110	100,0	

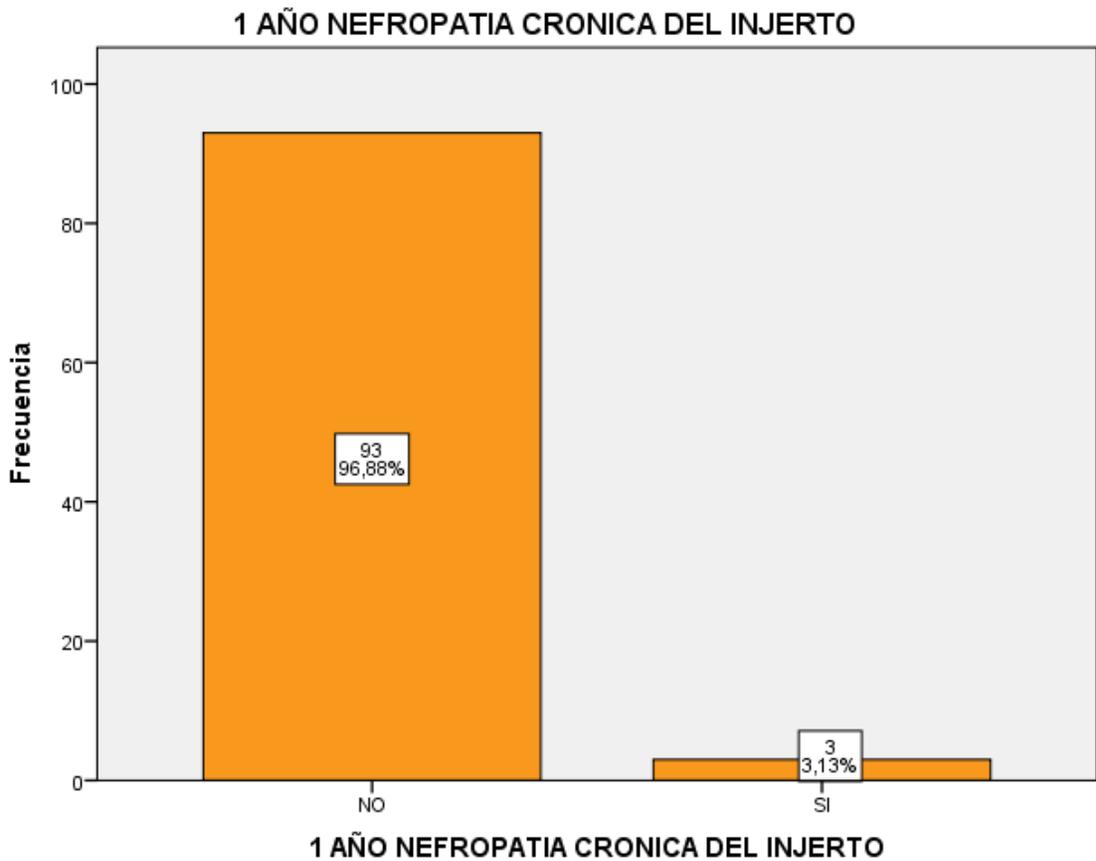
Año rechazo injerto.



Año nefropatía crónica del injerto.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NO	93	84,5	96,9
	SI	3	2,7	3,1
	Total	96	87,3	100,0
Perdidos	Sistema	14	12,7	
	Total	110	100,0	

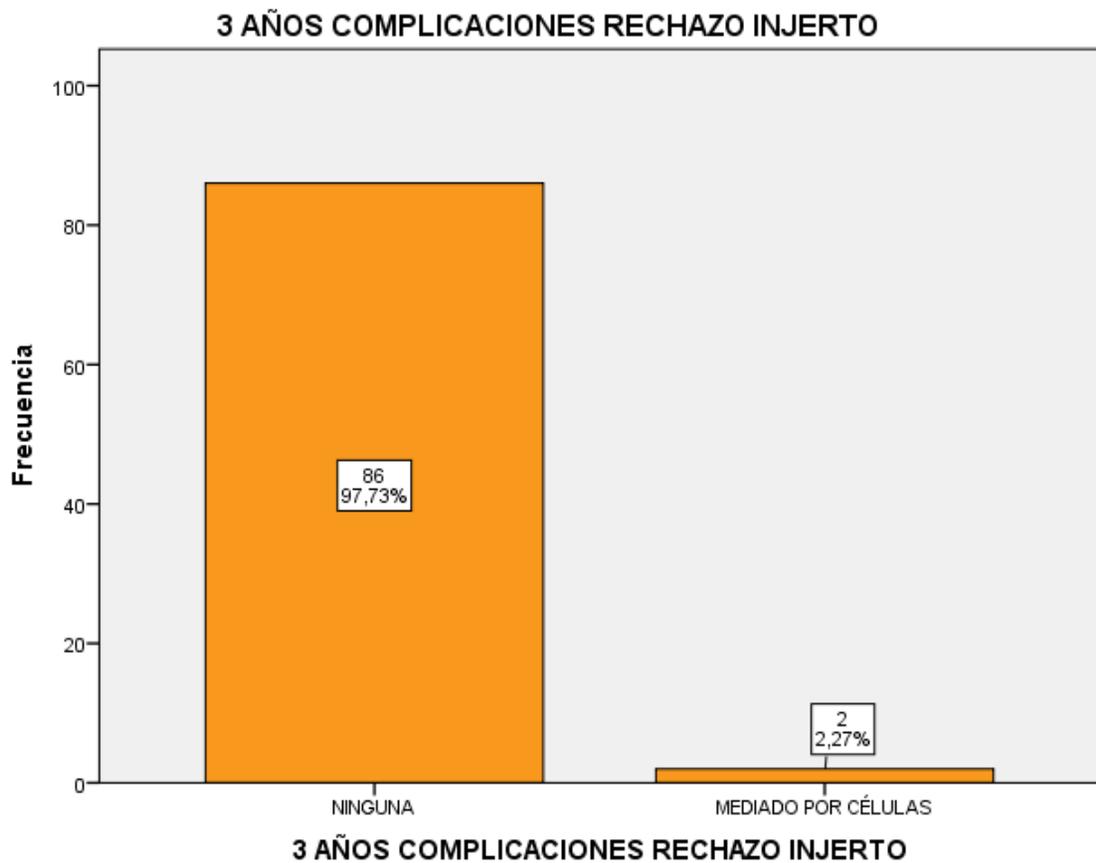
Año nefropatía crónica del injerto.



3 AÑOS COMPLICACIONES RECHAZO INJERTO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NINGUNA	86	78,2	97,7
	MEDIADO POR CÉLULAS	2	1,8	2,3
	Total	88	80,0	100,0
Perdidos	Sistema	22	20,0	
	Total	110	100,0	

Años rechazo injerto.



Años complicaciones infecciosas.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NINGUNA	84	76,4	95,5
	BACTERIANAS	4	3,6	4,5
	Total	88	80,0	100,0
Perdidos	Sistema	22	20,0	
	Total	110	100,0	

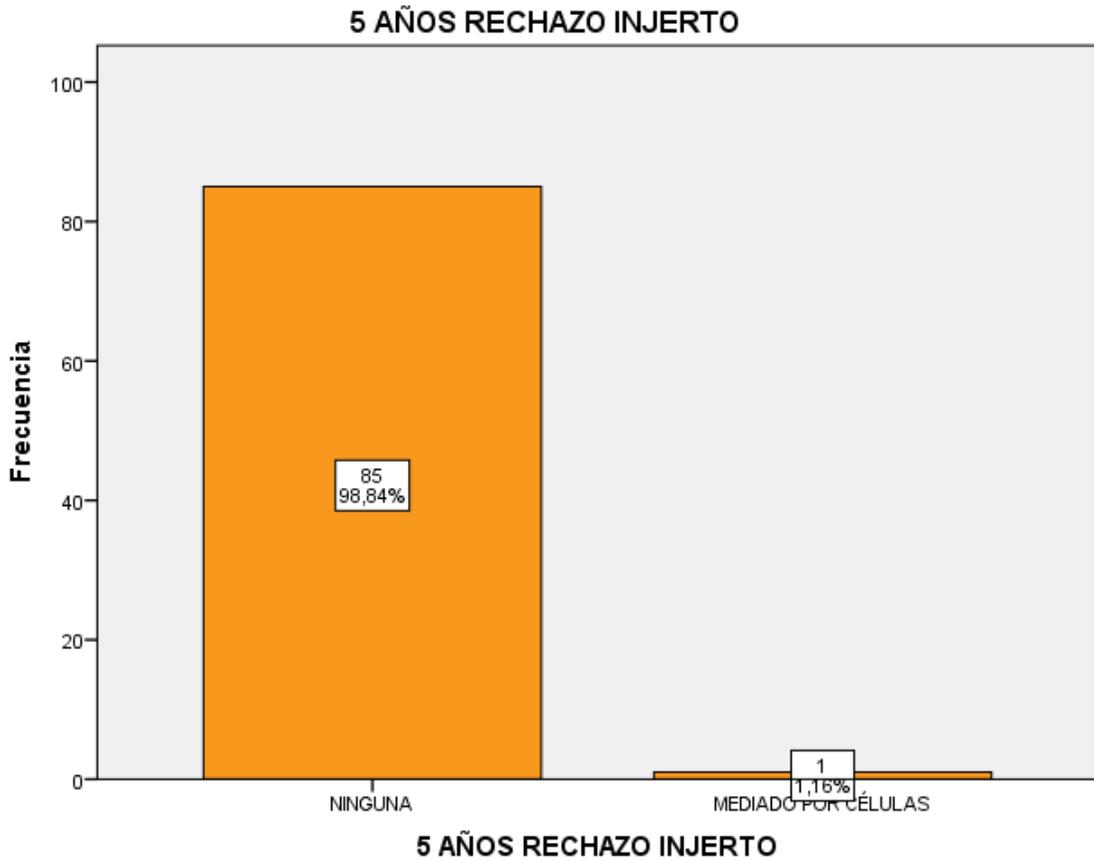
Años complicaciones infecciosas.



Años rechazo injerto.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NINGUNA	85	77,3	98,8
	MEDIADO POR CÉLULAS	1	,9	1,2
	Total	86	78,2	100,0
Perdidos	Sistema	24	21,8	
	Total	110	100,0	

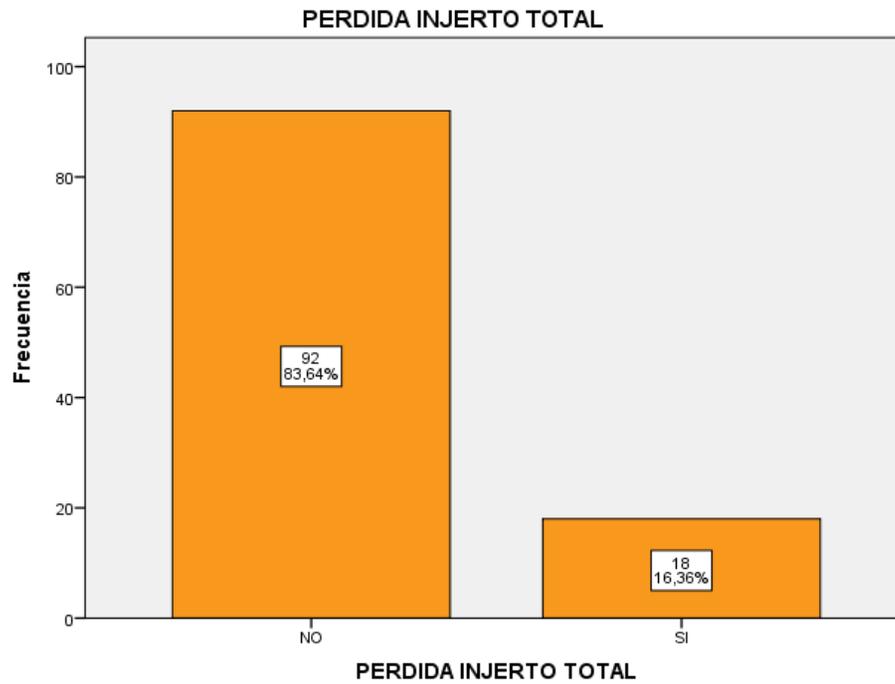
Años rechazo injerto.



Desenlace primario (perdida injerto).

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	92	83,6
	SI	18	16,4
	Total	110	100,0

Desenlace primario (perdida injerto).



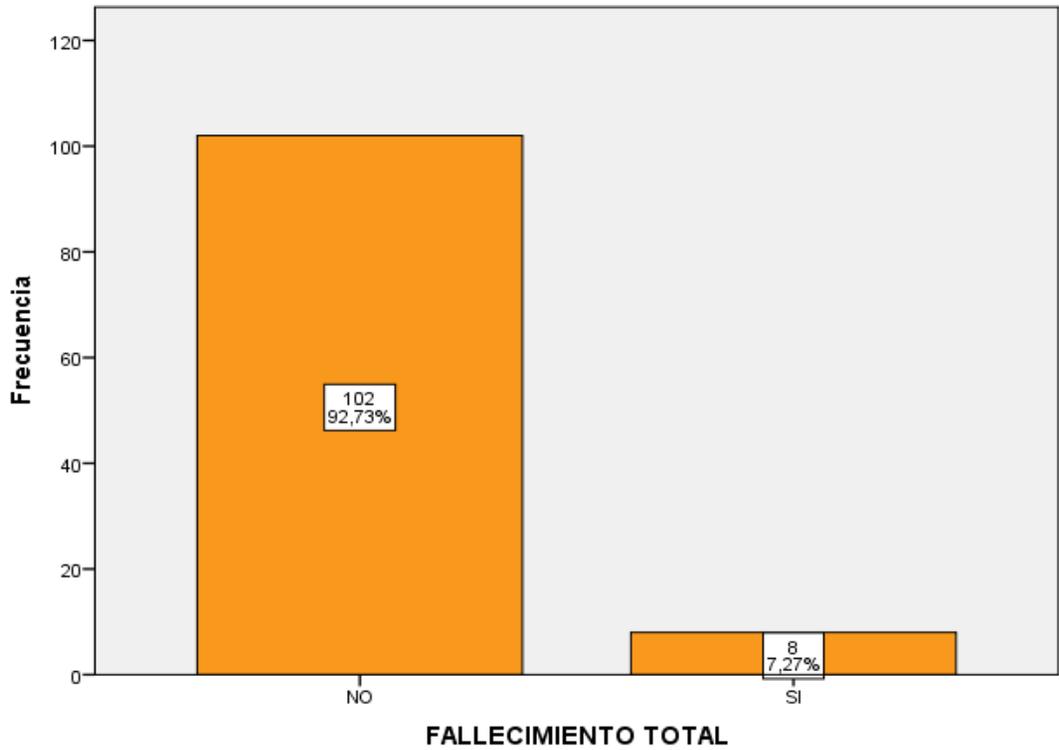
Desenlace primario (fallecimiento receptor).

FALLECIMIENTO TOTAL

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	102	92,7
	SI	8	7,3
	Total	110	100,0

Desenlace primario (fallecimiento receptor).

FALLECIMIENTO TOTAL



Cruzada tiempo isquemia fría Vs Desenlace primario

		PERDIDA INJERTO TOTAL		Total
		SI	NO	
tiempo	mayor 12 h	10	26	36
	menor 12 h	8	66	74
Total		18	92	110

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,094 ^a	1	,024		
Corrección de continuidad	3,930	1	,047		
Razón de verosimilitud	4,806	1	,028		
Prueba exacta de Fisher				,031	,026
Asociación lineal por lineal	5,048	1	,025		
N de casos válidos	110				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,89.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para tiempo (mayor 12 h / menor 12 h)	3,173	1,128	8,928
Para cohorte PERDIDA INJERTO TOTAL = SI	2,569	1,109	5,952

Para cohorte PERDIDA INJERTO TOTAL = NO N de casos válidos	,810 110	,651	1,007
---	-----------------	------	-------

Completa análisis bivariado.

VARIABLE	p	OR	IC 95%	
			inferior	superior
EDAD				
≤ 30 AÑOS	,203	2,206	,725	6,710
31-40 AÑOS	1,000	1,031	,333	3,188
41-50 AÑOS	,068	,167	,021	1,321
51-60 AÑOS	,537	1,478	,469	4,659
≥ 61 AÑOS	,777	1,269	,431	3,737
SEXO				
HOMBRE	,296	,514	,186	1,426
MUJER	,196	1,118	,936	1,336
GRUPO SANGUINEO				
GRUPO O	,519	2,222	,471	10,483
GRUPO A	1,000	,920	,186	4,555
GRUPO B	,349	1,214	1,110	1,328
GRUPO AB	1,000	1,198	1,102	1,302
AREA DE RESIDENCIA				
URBANO	,758	,944	,788	1,129
RURAL	,563	1,395	,440	4,425
ASEGURAMIENTO				
CONTRIBUTIVO	,010	,220	,067	,719
SUBSIDIADO	,036	3,257	1,121	9,463
VINCULADO	,187	3,708	,573	23,981
ESPECIAL	1,000	1,200	1,103	1,306
ESTRATO				
ESTRATO 1	1,000	1,146	,415	3,164
ESTRATO 2	,429	,572	,188	1,739
ESTRATO 3	,163	2,867	,646	12,726
ESTRATO 4	1,000	1,198	1,102	1,302
ESCOLARIDAD				
PRIMARIA	,787	2,867	,646	12,726
SECUNDARIA	,803	1,140	,415	3,131

UNIVERSIDAD	1,000	,950	,246	3,671
ANALFABETA	,516	1,745	,171	17,791
OCUPACION				
TRABAJA	,607	1,745	,171	17,791
DESEMPLEADO	1,000	,882	,229	3,393
HOGAR	,242	2,025	,700	5,855
PENSIONADO	1,000	,618	,072	5,267
ESTADO CIVIL				
SOLTERO	1,000	,976	,316	3,013
CASADO	1,000	,946	,336	2,664
SEPARADO	,122	3,480	,752	16,114
UNION LIBRE	,759	,636	,168	2,404
VIUDO	1,000	1,200	1,103	1,306
CAUSA ERC				
DESCONOCIDA	,085	4,400	,894	21,661
HTA	,388	,481	,129	1,799
DIABETES	1,000	1,205	1,105	1,313
GLOMERULONEFRITIS	,639	1,518	,289	7,981
UROPATÍA	,164	6,412	4,143	9,923
HTA Y DIABETES	,597	1,212	1,109	1,324
OTRO	1,000	1,200	1,103	1,306
TIPO DE DIALISIS				
HEMODIÁLISIS	,121	2,600	,857	7,885
DIÁLISIS PERITONEAL	1,000	1,114	,285	4,358
AMBAS	,054	,234	,051	1,084
PRA CUALITATIVO				
CLASE I	,007	4,500	1,569	12,904
CLASE II	,024	6,286	1,408	28,065
LEUCOCITOS PRETRASPLANTE				
LEUCOPENIA	1,000	1,031	,333	3,188
NORMAL	1,000	1,119	,384	3,257
LEUCOCITOSIS	1,000	,618	,072	5,267
HEMOGLOBINA PRETRASPLANTE				
BAJA	,690	2,550	,310	20,951
NORMAL	,686	,433	,052	3,583
ALTAL	1,000	1,198	1,102	1,302
HEMATOCRITO PRETRASPLANTE				
BAJO	,738	,737	,214	2,534
NORMAL	,510	1,467	,424	5,075
ALTO	1,000	1,198	1,102	1,302

PLAQUETAS PRETRASPLANTE				
TROMBOCITOPENIA	1,000	,920	,186	4,555
NORMAL	,755	,851	,250	2,897
TROMBOCITOSIS	,639	1,518	,289	7,981
BUN PRETRASPLANTE				
BAJO	1,000	1,198	1,102	1,302
NORMAL	1,000	,542	,064	4,569
AZOEMIA	,688	2,073	,249	17,288
CREATININA PRETRASPLANTE				
NORMAL	,589	1,207	1,106	1,317
ALTAL	,589	,829	,760	,904
GLUCOSA PRETRASPLANTE				
SIN DIABETES	1,000	1,235	,370	4,121
PREDIABETES	,490	1,592	,457	5,547
DIABETES	,363	1,220	1,113	1,337
ACIDO URICO PRETRASPLANTE				
BAJO	,107	3,000	,796	11,308
NORMAL	,242	,494	,171	1,428
HIPERURICEMIA	1,000	1,114	,285	4,358
DIURESIS PRETRASPLANTE				
DISMINUCION VOLUMEN DE LA ORINA	,612	1,344	,482	3,743
NORMAL	,298	,512	,176	1,494
AUMENTO VOLUMEN DE LA ORINA	,145	5,063	,664	38,623
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA PRETRASPLANTE				
NORMAL	,405	1,615	,565	4,619
PREHIPERTENSION	,776	,766	,230	2,548
HIPERTENSIÓN FASE 1	1,000	,976	,316	3,013
HIPERTENSIÓN FASE 2	,734	,642	,133	3,086
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA PRETRASPLANTE				
NORMAL	,588	,723	,254	2,056
PREHIPERTENSION	,597	1,212	1,109	1,324
HIPERTENSIÓN FASE 1	,203	2,206	,725	6,710
HIPERTENSIÓN FASE 2	1,000	1,024	,112	9,321
IMC PRETRASPLANTE				
DESNUTRICIÓN	1,000	1,205	1,105	1,313
PESO BAJO	,740	1,321	,384	4,546
NORMAL	,799	,873	,315	2,420
SOBREPESO MODERADO	,113	2,929	,777	11,043

OBESIDAD	,598	1,217	1,111	1,333
OBESIDAD MORBIDA	1,000	1,209	1,108	1,320
TIEMPO DESDE EL DIAGNOSTICO INICIAL AL TRASPLANTE				
≤ 1 AÑO	1,000	1,205	1,105	1,313
1,1 A 5 AÑOS	,798	1,250	,453	3,451
5,1 A 9 AÑOS	,232	,354	,076	1,655
9,1 A 13 AÑOS	,107	2,567	,833	7,908
> 13 AÑOS	1,000	1,202	1,104	1,309
TIEMPO EN DIALISIS PERITONEAL (agrupado)				
≤ 1 AÑO	,530	1,708	,162	17,963
1,1 A 5 AÑOS	1,000	,900	,137	5,900
5,1 A 9 AÑOS	1,000	,589	,060	5,754
9,1 A 13 AÑOS	,530	1,708	,162	17,963
> 13 AÑOS	1,000	1,109	1,013	1,214
TIEMPO EN HEMODIÁLISIS				
≤ 1 AÑO	1,000	,497	,059	4,188
1,1 A 5 AÑOS	1,000	,918	,330	2,558
5,1 A 9 AÑOS	1,000	1,014	,259	3,974
9,1 A 13 AÑOS	,235	2,413	,652	8,928
> 13 AÑOS	1,000	1,222	1,114	1,341
TIEMPO DESDE INGRESO A LISTA DE ESPERA Y TRASPLANTE (agrupado)				
≤ 1 AÑO	,758	,676	,179	2,561
1,1 A 5 AÑOS	,800	,836	,303	2,307
5,1 A 9 AÑOS	,463	,302	,037	2,444
9,1 A 13 AÑOS	,411	1,844	,447	7,613
> 13 AÑOS	,030	9,000	1,386	58,443
No INCOMPATIBILIDADES HLA				
2 INCOMPATIBILIDAD	,418	2,647	,227	30,853
3 INCOMPATIBILIDAD	,297	,260	,032	2,086
4 INCOMPATIBILIDAD	,537	1,478	,469	4,659
5 INCOMPATIBILIDAD	,278	1,829	,653	5,124
6 INCOMPATIBILIDAD	,391	,508	,136	1,901
EDAD DEL DONANTE				
≤ 30 AÑOS	,062	,284	,077	1,050
31-40 AÑOS	,351	1,697	,533	5,402
41-50 AÑOS	1,000	,909	,271	3,049
51-60 AÑOS	,303	2,143	,660	6,959
≥ 61 AÑOS	,302	5,353	,319	89,785
CAUSA MUERTE				

TCE	,120	,382	,130	1,124
ACV	,043	3,545	1,174	10,708
MUERTE ANOXIA CEREBRAL	1,000	1,205	1,105	1,313
SOLUCION DE PERFUSION				
CUSTODIOL	,597	,760	,268	2,158
CELSIOR	,597	1,315	,463	3,732
TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA				
≤ 6 HORAS	,297	,260	,032	2,086
6 A 12 HORAS	,310	,558	,199	1,568
12 A 18 HORAS	,375	1,690	,566	5,049
18 A 24 HORAS	,038	4,971	1,189	20,791
TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA DEL RECEPTOR				
1 A 7 DIAS	,197	,439	,152	1,269
8 A 14 DIAS	,288	1,875	,677	5,193
15 A 21 DIAS	,667	1,313	,255	6,760
22 A 28 DIAS	,418	2,647	,227	30,853
> 28 DIAS	1,000	1,198	1,102	1,302

Análisis de sobrevida por Kaplan-Meier

Resumen de procesamiento de casos

No INCOMPATIBILIDADES HLA	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
2 INCOMPATIBILIDAD	1	1	0	0,0%
3 INCOMPATIBILIDAD	1	1	0	0,0%
4 INCOMPATIBILIDAD	5	5	0	0,0%
5 INCOMPATIBILIDAD	8	8	0	0,0%
6 INCOMPATIBILIDAD	3	3	0	0,0%
Global	18	18	0	0,0%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

No INCOMPATIBILIDADES HLA	Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
2 INCOMPATIBILIDAD	12,000	.	.	.
3 INCOMPATIBILIDAD	12,000	.	.	.
4 INCOMPATIBILIDAD	12,000	4,025	4,111	19,889
5 INCOMPATIBILIDAD	3,000	2,357	,000	7,620
6 INCOMPATIBILIDAD	6,000	4,082	,000	14,002

Global	6,000	2,108	1,868	10,132
--------	-------	-------	-------	--------

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,053	4	,902

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de No INCOMPATIBILIDADES HLA.
