

Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional de Rosario  
Carrera de post grado de especialización en Clínica Médica.

**“Causas de reinternación temprana y correlación  
con sobrevida del injerto y mortalidad en pacientes  
portadores de trasplante de riñón”**

ALUMNO: Julia Arnoldi

TUTOR DEL PROYECTO: Lagrutta Mariana

CO TUTOR: Acosta Fabio

RADICACIÓN DEL PROYECTO

Servicio de trasplante renal. Hospital provincial del Centenario.

**2017**

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Mejora la supervivencia y la calidad de vida de las personas y es más eficaz y eficiente que la diálisis. Los pacientes pueden reincorporarse a una vida laboral activa y económicamente es menos costoso a la sociedad, en comparación con los métodos dialíticos (1,2).

Está indicado en la mayoría de las enfermedades que evolucionan a insuficiencia renal crónica terminal siendo las principales causas la glomerulonefritis crónica, la nefropatía diabética y la nefroangioesclerosis. Las contraindicaciones médicas absolutas son pocas pero frecuentes: infecciones activas, elevado riesgo quirúrgico, cáncer no controlado y escasa expectativa de vida a corto plazo.

El paciente receptor de un trasplante renal es un paciente complejo con comorbilidades asociadas que presenta un riesgo mayor de presentar complicaciones. Los pacientes presentan otras enfermedades crónicas acompañantes (frecuentemente hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, etc.) y un sistema inmune que ya alterado por la propia insuficiencia renal, es sometido a potentes drogas inmunosupresoras.

A pesar de esto, el mejor manejo global del paciente trasplantado y el desarrollo de mejores drogas inmunosupresoras han permitido obtener progresivamente mejores resultados con altas tasas de supervivencia del injerto y del paciente. De acuerdo con los datos de la Organ Procurement Transplant Network, en Estados Unidos la supervivencia del injerto renal al año es del 93% para los trasplantes renales de donante cadáverico y del 97% para los efectuados con donante vivo, con supervivencias a cinco años de 74% y 85%, respectivamente. La sobrevida del paciente en el primer año es de del 95% al año y del 85% a los cinco años en promedio (3).

Se ha demostrado que las complicaciones en el postoperatorio inmediato afectan la sobrevida del injerto e inciden en la morbimortalidad del paciente. El *período precoz pos-trasplante renal* hace referencia a las primeras 12 semanas tras la cirugía, en el que las complicaciones van a tener una relación directa con la anestesia, la cirugía y la función inmediata o no del injerto renal.

En este período son frecuentes las complicaciones quirúrgicas y médicas que incluyen principalmente la necrosis tubular aguda, el rechazo, la toxicidad por calcineurínicos y las infecciones.

El **rechazo** es la principal complicación tras el trasplante y una de las principales causas de reingreso hospitalario precoz. Se puede clasificar en:

**Hiperagudo:** ocurre en las 48 h tras la vascularización del injerto y obliga a su extirpación. Se caracteriza por trombosis intravascular iniciada por los anticuerpos citotóxicos preformados dirigidos contra antígenos endoteliales del donante. Con la prueba cruzada que se realiza actualmente pretrasplante la incidencia ha disminuido hasta ser de 0,1-1%. El rechazo agudo acelerado es muy parecido al hiperagudo, pero aparece en la primera semana postrasplante, obligando igualmente a realizar la trasplantectomía.

Agudo: a pesar de las nuevas terapias inmunosupresoras el rechazo agudo (RA) sigue siendo una causa frecuente de pérdida del injerto en el primer año postrasplante con una incidencia de 15-25%. Es además el principal factor predictivo del desarrollo de rechazo crónico. Se define como un deterioro agudo de la función renal con cambios patológicos específicos en el injerto. Ocurre generalmente en los tres primeros meses del TR, pero puede aparecer posteriormente. En los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina las manifestaciones clínicas (fiebre, molestias en la zona del injerto, oliguria y malestar general) son menos evidentes, existiendo a veces sólo un aumento de la creatinina sérica.

La biopsia es esencial para un diagnóstico correcto (clasificación de Banff) y permite diferenciar entre: celular, borderline y humoral.

Rechazo crónico: es una entidad caracterizada clínicamente por hipertensión arterial, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal.

Puede ocurrir tan temprano como seis meses después del trasplante y constituye la principal causa de pérdida del injerto en el período tardío postrasplante (después del primer año).

A pesar de las estrategias de prevención, las **infecciones** continúan siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes receptores de trasplante renal. Siguen un esquema de presentación de acuerdo al momento después del trasplante. Las infecciones precoces (dentro del primer mes postrasplante) son fundamentalmente debidas a patógenos nosocomiales, problemas quirúrgicos y en ocasiones derivadas del donante. Las infecciones por gérmenes oportunistas ocurren más tardíamente, entre el primer y el sexto mes postrasplante, coincidiendo con el periodo de máxima inmunosupresión. Por último, las infecciones tardías (a partir del 6° mes) pueden ser secundarias a microorganismos comunitarios u oportunistas en función del grado de inmunosupresión del receptor.

El reingreso hospitalario genera mayores costos para el sistema de salud y se asocia a mayor morbilidad. Es también en algunos sistemas de salud un indicador de calidad en la atención. En cirugía general, las tasas de rehospitalización temprana (primeros 30 días) varían según el procedimiento y pueden ser en algunos casos de hasta un 22% (4). Además se observan diferencias según la experiencia de cada centro.

Los estudios realizados sobre rehospitalización temprana en pacientes trasplantados renales muestran tasas de reingreso superiores, oscilan en un 30% según estudios realizados (10, 11, 12). Mc Adams-De Marco et al (5) en un importante estudio con 32000 pacientes trasplantados describieron factores de riesgo asociados que incluyen: edad mayor, raza negra, bajo nivel educativo, comorbilidades (hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedad cardíaca, trasplante previo), factores en relación al donante (edad, función renal, tiempo de isquemia fría, donante cadavérico), en relación al trasplante (compatibilidad HLA, tiempo en lista de espera, función renal retrasada) y en relación a eventos durante la hospitalización (complicación quirúrgica, hipertensión arterial). El alta hospitalaria durante el fin de semana también fue señalada como factor asociado a readmisión temprana.

El conocimiento de estos factores es importante ya que permite identificar a los pacientes más vulnerables y planear al momento del alta hospitalaria diferentes estrategias que

permitan un seguimiento ambulatorio más estrecho para tratar de evitar o detectar precozmente cualquier complicación.

## OBJETIVOS

El objetivo primario es identificar las causas de rehospitalización temprana (primeros 30 días) luego del trasplante renal.

Como objetivos específicos:

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de este grupo de pacientes.
- Identificar los principales factores del paciente, del donante, del injerto y de la internación asociados al reingreso hospitalario y a la mala evolución del injerto y del paciente al año.
- Analizar la relación existente entre reingreso hospitalario y sobrevida de injerto y paciente al año.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo y analítico. Se analizaron en forma consecutiva todos los pacientes trasplantados en el Hospital Provincial del Centenario durante los años 2014 y 2015 y se siguió hasta el año post-trasplante. Se recabaron los datos de las historias clínicas del hospital y del servicio de trasplante renal de dicha institución. También se recabaron datos del Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA).

### Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años trasplantados en el hospital durante el período comprendido desde enero 2014 a diciembre 2015. Se incluyeron trasplantes realizados con donantes cadavéricos y con donantes vivos. Se identificaron aquellos que requirieron reinternación en el postoperatorio precoz definido como los primeros 30 días post trasplante. En todos los casos se realizó evaluación al año.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes trasplantados en otra institución.
- Pacientes cuyas historias clínicas no estaban disponibles.

### Variables:

Se recabaron datos de historias clínicas para realizar el análisis estadístico descriptivo de las siguientes variables:

- *Relacionadas con el receptor*: sexo, edad, causa de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad vascular periférica, HTA, diabetes, ACV, número de internaciones previas en el último año previo al trasplante, antecedente de trasplante previo, tiempo en lista de espera, tiempo en diálisis, acceso vascular, transfusiones previas, embarazos, estado de CMV en donante y receptor, VHC, estado socioeconómico y distancia a centro de trasplante.
- *Relacionadas con el donante*: edad, tipo de donante (vivo, cadavérico, donante con criterios expandidos), tiempo de isquemia fría, creatinina pre ablación, Cross Match contra panel (PRA).
- *Relacionadas con la internación*: la presencia de función renal retrasada, complicaciones, estadía inicial mayor a 7 días, días de internación en Unidad de Terapia Intensiva, realización de ecodoppler de injerto, días de sonda vesical, catéter doble j, tratamiento de inducción, esquema inmunosupresor de mantenimiento, número de medicamentos al alta, alta durante el fin de semana.
- *Relacionadas con el reingreso*: dividiéndolas inicialmente en médicas (rechazo agudo, infección, necrosis tubular aguda, toxicidad por anticalcineurínicos, toxicidad por otras drogas y otras causas) y quirúrgicas (complicaciones urológicas, de causa vascular o generales). Se evaluó el tiempo de internación, estadía en terapia intensiva, si presentaron deterioro en la función renal y la creatinina al alta.
- Se analizó la *sobrevida* del injerto, las causas de pérdida de injerto y la mortalidad al año en ambos grupos de pacientes (los que presentaron reingreso precoz y los que no).

#### *Definiciones:*

-Causa de IRCT: nefroangioesclerosis, glomerulonefritis, nefropatía diabética, poliquistosis renal, nefropatía por IgA, hidronefrosis, hereditaria, desconocida, otras.

-ECV: incluye pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, bypass o angioplastia coronaria, pruebas de esfuerzo positivas y/o insuficiencia cardíaca (6).

-Enfermedad vascular Periférica (EVP): incluye pacientes con claudicación intermitente o portadores de bypass arterial periférico, isquemia arterial aguda, y aquellos con aneurisma de la aorta torácica o abdominal de > de 6 cm de diámetro (7).

-Tiempo en lista de espera: años transcurridos desde la inscripción a lista de espera hasta el trasplante.

-Tiempo en diálisis: Años transcurridos desde inicio de tratamiento dialítico a la fecha del trasplante. Subdividido en 0, < 1 año, >1 año y <2años y tiempo > a 2 años.

-Estado socioeconómico: definido como favorable o no favorable según la evaluación de servicio social del hospital.

-Donante vivo: Un ser humano vivo al cual se le han removido tejidos u órganos con fines

de trasplante.

-Donante cadavérico: Persona fallecida a la cual se le extraen tejidos u órganos con fines de trasplante.

-Donante con criterios expandidos: aplicado a donantes u órganos para trasplante que no presentan condiciones óptimas. Se aceptó como tal a todo donante mayor de 60 años o entre 50 y 59 años con al menos 2 de 3: ACV como causa de muerte, hipertensión arterial de larga data y creatinina pre ablación  $>1.5\text{mg/dl}$ .

-Tiempo de isquemia fría: Intervalo transcurrido, en horas, entre la perfusión del órgano, con la solución de la preservación y el desclampeo arterial en el receptor.

-Sobrevida del injerto: porcentaje de pacientes que tienen funcionando su riñón al año del trasplante. Se calculó el filtrado glomerular mediante la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

-Función renal retrasada: la necesidad de diálisis dentro de los primeros siete días después del trasplante (8).

-Cross Match: Esta prueba sirve para detectar anticuerpos anti-HLA preformados, en contra de las células del donante, presentes en el suero del potencial receptor, con la finalidad de evitar un rechazo hiperagudo o pérdida temprana del injerto. El resultado de una prueba cruzada positiva contraindica la realización del trasplante.

-PRA (Panel Reactive Antybodies): Test que se utiliza en los receptores para evaluar la presencia de anticuerpos anti-HLA preformados. Sirve para conocer el grado de aloimmunización humoral y se expresa como porcentaje de reactividad (%PRA), siendo el máximo 100%.

-Miss Match: el número de HLA hallado en las células del órgano del donante que no comparte con el receptor. A mayor disparidad de los antígenos menor probabilidad de realizar un trasplante con éxito.

### **Análisis estadístico:**

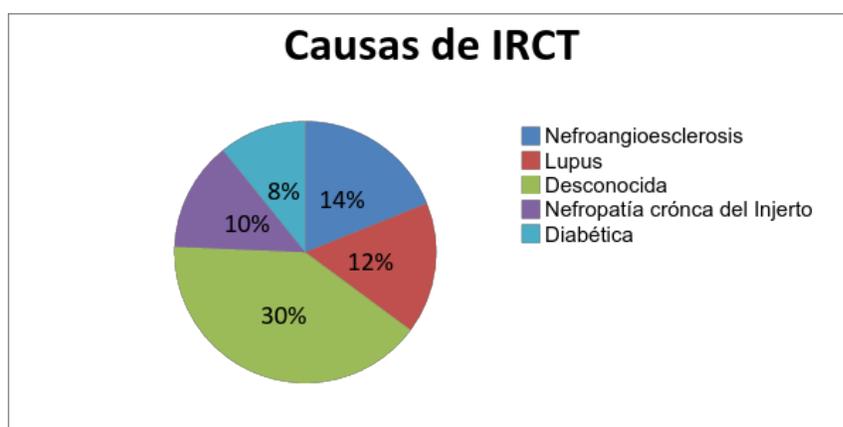
El análisis estadístico de los datos se realizará con el programa IBM SPSS Statics versión 21 Editor. Los datos se expresarán como porcentajes, o como media  $\pm$  desvío estándar según corresponda. La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimará mediante la prueba de la t de Student o pruebas no paramétricas según corresponda. Las diferencias correspondientes a las variables cualitativas se estimarán mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba de significancia exacta de Fisher cuando la primera no resultase aplicable. Se considerará diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de “p” era inferior a 0,05.

## RESULTADOS

### *Descripción población general:*

Durante el período estudiado, se realizaron 50 trasplantes. Del total un 62% eran mujeres y la edad media fue de 45.4 ( $\pm$  13) años.

Dentro de las causas de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), la principal fue No Filiada o Desconocida (30%), seguida de Nefroangioesclerosis (14%), Glomerulonefritis de causa secundaria -Nefropatía Lúpica- (12%), Nefropatía Crónica del Injerto (10%) y diabéticos (8%).



El tiempo medio en hemodiálisis fue de 5.4 ( $\pm$  2.9) años y el tiempo en lista de espera fue de 3 ( $\pm$  2) años.

Se analizó la presencia de las siguientes comorbilidades: VHC (2%), diabetes (14%), HTA 70%, ACV (6%), ECV (4%) y EVP (6%). Un 76% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad, de los cuales el 14% presentó 3 o más comorbilidades (56%, 1 comorbilidad y 6%, 2 comorbilidades).

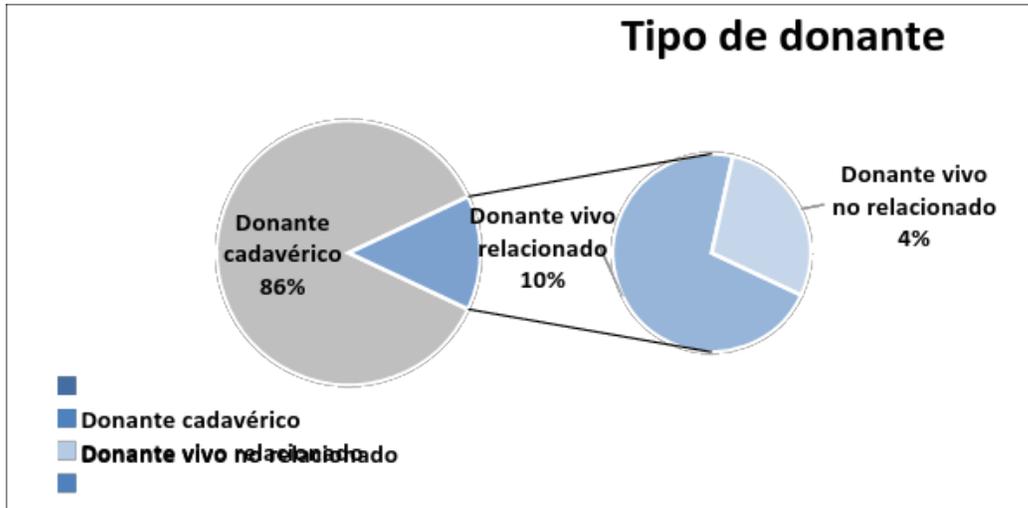
La edad media de los pacientes diabéticos fue de 55 ( $\pm$  8) años y la de los pacientes con EVP de 63 ( $\pm$ 2) años en comparación con la edad media de todos los pacientes trasplantados (p 0.047 y 0.02 respectivamente)

Al evaluar factores asociados a mayor riesgo de sensibilización, el 14% había presentado un trasplante previo, un 40% había estado embarazada y el 36% había recibido transfusión de hemoderivados. El porcentaje de pacientes que había estado internado por otra causa en el último año previo al trasplante fue del 10%.

Se realizó una evaluación socioeconómica al momento del ingreso a lista de espera en el 58% de los pacientes, de los cuales el 27% no tenían una situación favorable (vivienda no apta, sin acompañamiento, bajo nivel de instrucción).

La mitad de los pacientes (52%) residían fuera de Rosario, dentro de la Provincia de Santa Fe.

El 86% recibió un riñón de donante cadavérico y el restante de donante vivo, 10% de donante relacionado y 4% no relacionado. El 14% de los donantes presentaron criterios expandidos.



La principal causa de muerte del donante fue el traumatismo encéfalo-craneano (52%), seguida por el ACV hemorrágico (37.2%), anoxia cerebral (6.9%) y ACV isquémico (4.6%).

El 96% de los casos presento serología + para CMV en donante y receptor.

El 12% de los receptores se encontraban sensibilizados ( $PRA > 0\%$ ).

El tiempo de isquemia fría fue de  $14 (\pm 8)$  horas.

Con respecto a la internación, el tiempo medio total fue de  $10.6 (\pm 5)$  días y en Unidad de Terapia Intensiva de  $2.3 (\pm 0.9)$  días. El 78% de los pacientes presentó función renal retrasada, requiriendo una media de  $4 (\pm 4)$  sesiones de hemodiálisis hasta la recuperación de la función renal. Durante el postoperatorio inmediato el 14% presentó rechazo agudo del injerto y el 40% (20 casos) alguna complicación médica y/o quirúrgica: hematoma o sangrado mayor en 8 casos, rechazo agudo del injerto 4, infección urinaria en 3 casos, 2 casos de trombosis de la vena renal, arritmia en 1 caso, recidiva de glomerulonefritis en 1 caso y complicación quirúrgica en 1.

El número de medicamentos indicados al alta fue de  $10.7 (\pm 3)$ .

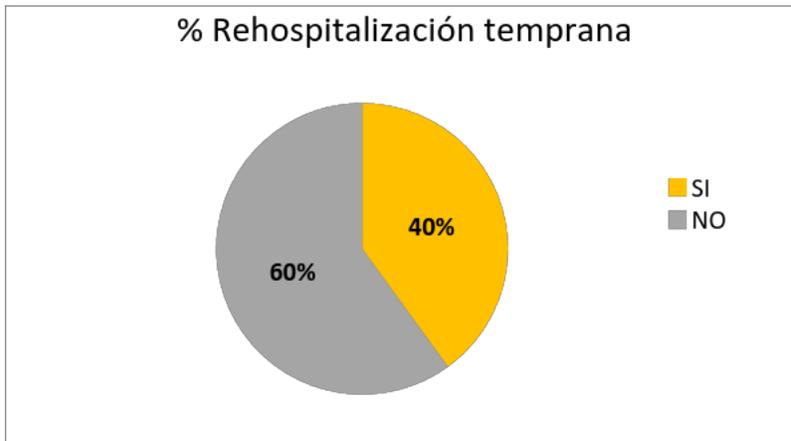
La supervivencia del injerto renal al año fue del 88% en los pacientes con injerto de donantes cadavéricos y del 100% en los donantes vivos. La sobrevida de los pacientes fue del 94% en el primer año.



Características de los pacientes				
<b>Variables del receptor</b>	<b>Todos n= 50</b>	<b>Pacientes que no reingresan n=30</b>	<b>Pacientes que reingresan n=20</b>	<b>Valor P</b>
<b>Sexo</b>				0.105
Femenino	62% (31)	53%(16)	75%(15)	
Masculino	38% (19)	47%(14)	25%(5)	
<b>Edad</b>	<b>45.4</b>	<b>48.5</b>	<b>40.7</b>	<b>0.049</b>
<b>Causa de IRCT:</b>				0.256
Nefroangioesclerosis	14% (7)	20% (6)	5% (1)	
Diabetes	8% (4)	6.7% (2)	10% (2)	
<b>LES</b>	<b>12% (6)</b>	<b>3.3% (1)</b>	<b>25% (5)</b>	<b>0.032</b>
Glomerulonefritis	8% (4)	10% (3)	5% (1)	
Poliquistosis Renal	2% (1)	3.3% (1)	0% (0)	
Nefropatía del injerto	10% (5)	6.7% (2)	15% (3)	
Otras	16% (8)	16.7% (5)	15% (3)	
Desconocida	30% (15)	33.3% (10)	25% (5)	
Tiempo en hemodiálisis (años)	5.4	5	5.9	0.279
<b>Tiempo en lista de espera (años)</b>	<b>3</b>	<b>2.4</b>	<b>3.8</b>	<b>0.032</b>
<b>Antecedentes:</b>				
VHC	2% (1)	0% (0)	5% (1)	0.400
Diabetes	14% (7)	13.3% (4)	15% (3)	1.000
Hipertension arterial	70% (35)	63.3% (19)	80% (16)	0.345
Enf.Cardiovascular	4% (2)	0% (0)	10% (2)	0.155
Enf. vascular periférica	6% (3)	6.7% (2)	5% (1)	1.000
ACV	6% (3)	3.3% (1)	10% (2)	0.556
<b>N° comorbilidades</b>				0.361
ninguna	24% (12)	26.7% (8)	20% (4)	
1	56% (28)	60% (18)	50% (10)	
2	6% (3)	6.7% (2)	5% (1)	
3 o más	14% (7)	4% (2)	10% (5)	
Gestas	40% (20)	40% (12)	40% (8)	1.000
Transfusión previa	36% (18)	36.7% (11)	35% (7)	1.000
Distancia a centro de Tx	52% (26)	46.7% (14)	60% (12)	0.399
Internacion en año previo	10% (5)	6.7% (2)	15% (3)	0.636
Tx previo	14% (7)	10% (3)	20% (4)	0.416
<b>Variables del donante</b>				
<b>Edad</b>	<b>40.5</b>	<b>39.6</b>	<b>41.9</b>	<b>0.562</b>
Donante vivo	14% (7)	13.3% (4)	15% (3)	1.000
Donante cadavérico	86% (43)	86.7% (26)	85% (17)	1.000
Criterios expandidos	14% (7)	16.7% (5)	10% (2)	0.901
<b>Causa de muerte:</b>				0.756
TEC	51.2% (22)	43.3% (13)	45% (9)	
ACV isquémico	4.6% (2)	6.7% (2)	0% (0)	
ACV hemorrágico	37.2% (16)	33.3% (10)	30% (6)	
Anoxia	6.9% (3)	3.3% (1)	10% (2)	
Cr pre-ablación	1.4	1.5	1.3	0.628
<b>CMVD/R</b>				1.000
+/+	96% (48)	93.3% (28)	100% (20)	
+/-	2% (1)	3.3% (1)	0% (0)	
-/-	2% (1)	3.3% (1)	0% (0)	
-/+	0% (0)	0% (0)	0% (0)	
P.R.A> 0%	12% (6)	13% (4)	10% (2)	1.000
<b>Variables de la internación</b>				
Tiempo de isquemia fría	13.8	13.7	13.9	0.937
Función renal retrasada	78% (39)	75.9% (22)	85% (17)	0.496
N° de sesiones de hemodiálisis	4	3.6	4.9	0.301
Rechazo agudo	14% (7)	6.7% (2)	25% (5)	0.100
<b>Complicación</b>	<b>40% (20)</b>	<b>26.7% (8)</b>	<b>60% (12)</b>	<b>0.038</b>
Días de internación en UTI	2.3	2.1	2.6	0.134
Días totales de internación	10.6	9.8	11.8	0.224
Riñonfuncionante al alta	94% (47)	93.3% (28)	95% (19)	1.000
Creatinina al alta	5	5.2	4.6	0.357
N° de medicamentos al alta	10.7	10.1	11.7	0.440
Alta en fin de semana	3 (6)	3.3% (1)	10% (2)	0.559

***Pacientes con reingreso temprano:***

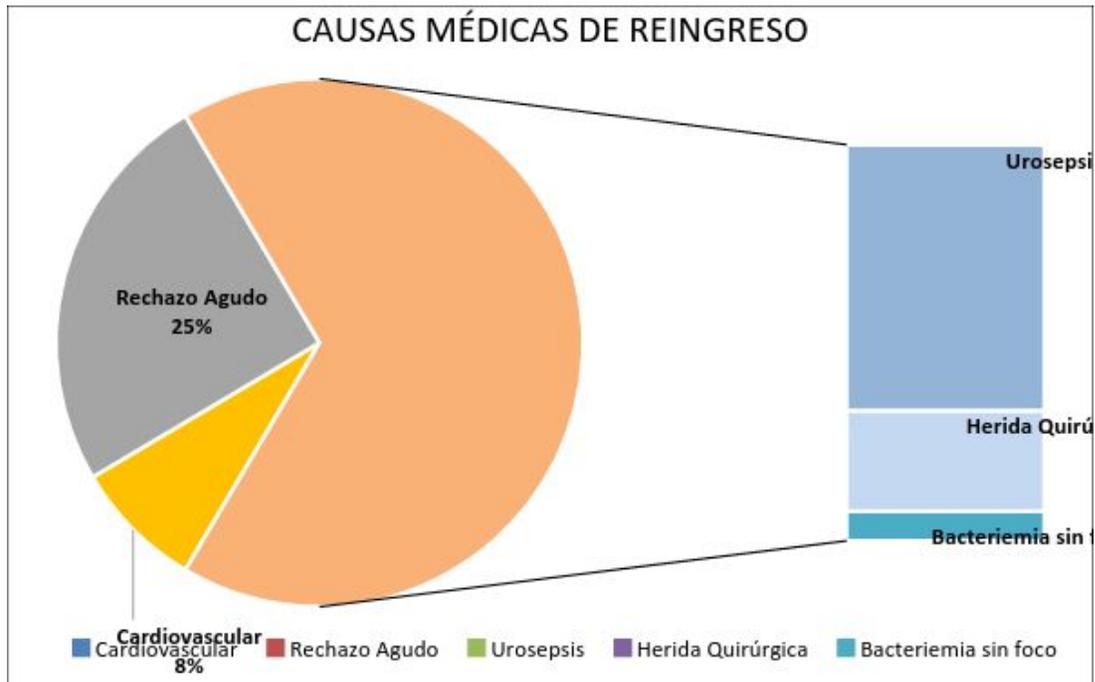
De los 50 pacientes trasplantados, 20 (40%) requirieron **rehospitalización** dentro de los primeros 30 días tras el alta.



La media de tiempo de reinternación fue de 11 días ( $\pm 11$ ) y el 15% requirió internación en Unidad de Cuidados Críticos.

Las principales causas fueron médicas en el 60% de los casos, quirúrgicas en el 20% y mixtas (médicas y quirúrgicas) en el 20% restante.

Dentro de las **causas médicas** el principal motivo de reingreso fue por causa infecciosa (66.7%) destacando dentro de este subgrupo la urosepsis y la infección urinaria en el 66.7% de los casos. La infección de la herida quirúrgica se presentó en el 25% y la bacteriemia sin foco en el 8%. El rechazo agudo del injerto se presentó en el 25% de los casos. Un caso (8.3%) reingresó por causa cardiovascular (arritmia).



En el grupo de pacientes que reingresaron por infección urinaria/urosepsis (7 casos) el germen aislado fue: *Klebsiella Pneumoniae* Blee en 4 casos, *Escherichia Coli* en 2 casos y *Enterococcus Faecalis* en 1 caso.

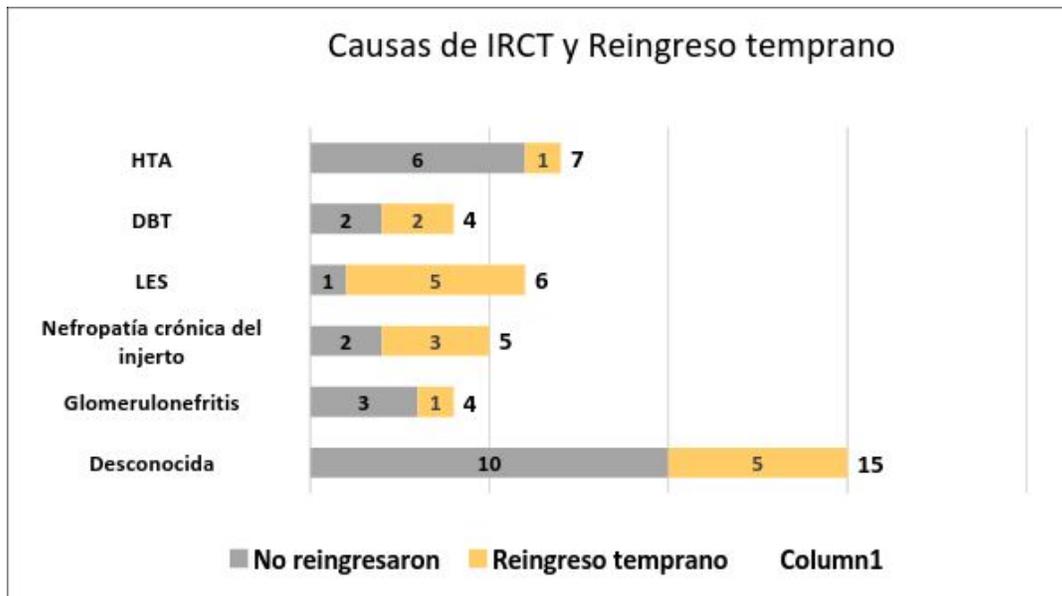
La tasa de complicaciones quirúrgicas en el primer mes fue del 16% (8casos). Dentro de los pacientes que presentaron una **causa quirúrgica** de rehospitalización el 100% correspondió a fistulas urinarias. Entre las causas mixtas de reingreso (4 casos), 2 casos se presentaron con fistula urinaria e infección urinaria asociada, 1 caso con hematoma sobreinfectado y otro presentó un rechazo agudo asociado a absceso perirrenal.

En este grupo de pacientes el 85% había presentado función renal retrasada, requiriendo una media de 6 sesiones de hemodiálisis hasta la recuperación de la función renal.

En la reinternación el 60% deterioró la función renal, siendo necesario realizar sesiones de hemodiálisis en el 10% (2 casos). Ningún paciente perdió el injerto en la reinternación.

**Factores asociados a la rehospitalización:**

Como podemos observar en la tabla, la media de edad en el grupo que reingresó fue significativamente menor que en el que no reingresó:  $40.7 \pm 12$  años, versus  $48,5 \pm 14$  años (p 0.049). Dentro de las causas de insuficiencia renal crónica terminal los pacientes con glomerulonefritis secundaria a lupus eritematoso sistémico (LES) presentaron mayor tasa de reingresos al comparar con otras causas (p 0.032).



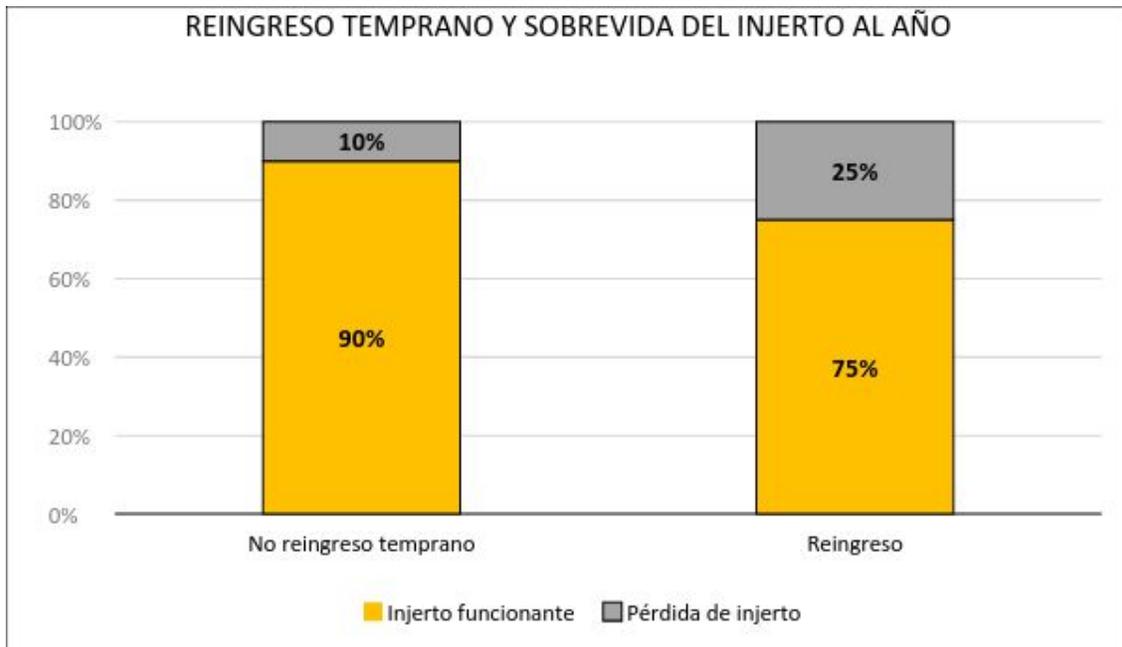
Otros factores asociados a reinternación temprana fueron un mayor tiempo en lista de espera:  $3.8 \pm 2,4$  años vs  $2.4 \pm 2$  años (p 0.032) y presentar complicaciones quirúrgicas y/o médicas durante la primera internación (p 0.038).

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre tipo y número de comorbilidades o estado socioeconómico y mayor frecuencia de reingreso. Tampoco entre factores relacionados con el donante como edad, causa de muerte, creatinina pre ablación entre otras y otras variables de la internación. Los años en hemodiálisis fueron similares en ambos grupos, 5 años en el grupo que no requirió internación y 5.9 años en el que sí lo hizo (p 0.279).

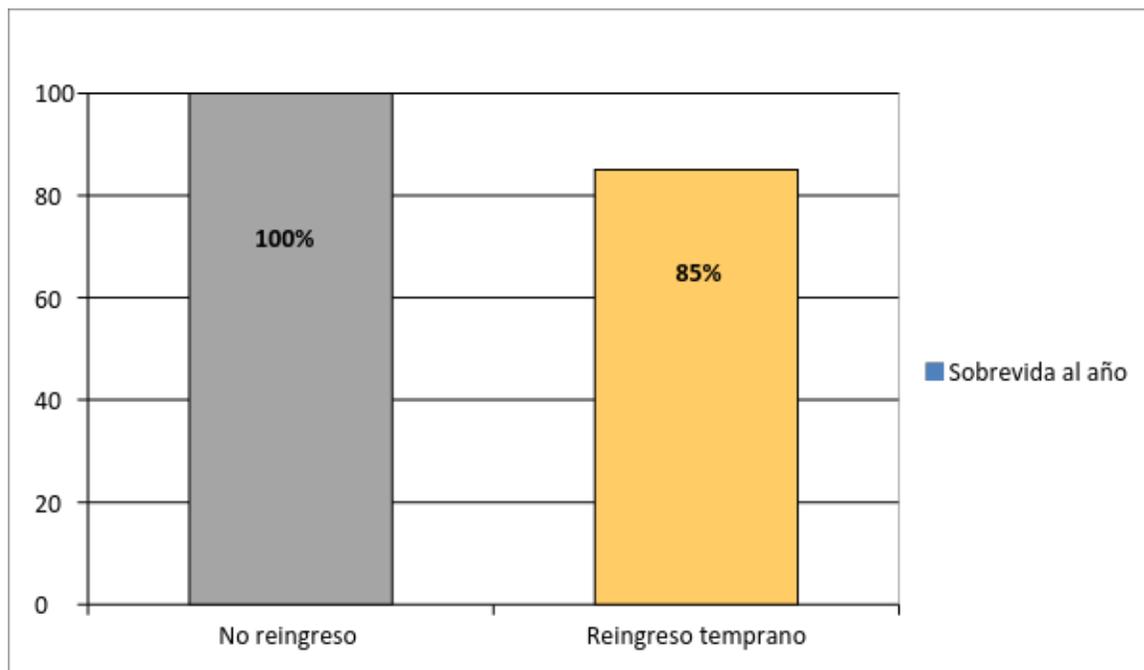
Observamos una tendencia no significativa a mayor reingreso en el grupo de pacientes que presentó rechazo agudo (25% vs 6.7%, p 0.1).

***Factores relacionados con sobrevida del injerto y del paciente al año***

El 25% de los pacientes que reingresaron perdieron el injerto al año vs el 10% en el grupo que no reingresó (p 0.24).



La mortalidad fue del 15% al año los que reingresaron y del 0% en los que no lo hicieron (p 0.058). Las causas de muerte fueron en 2 casos por shock séptico en contexto de complicación quirúrgica y 1 caso ACV hemorrágico.



La pérdida del injerto al año se asoció estadísticamente con la ECV (p 0.023), el rechazo agudo (p 0.009) y la presentación de complicaciones (quirúrgicas y/o médicas) en el post-trasplante inmediato (p 0.047).

VARIABLES ASOCIADAS	INJERTO NO FUNCIONANT	P
---------------------	-----------------------	---

	E	
ECV	100% (2)	0.023
RECHAZO AGUDO	57% (4)	0.009
COMPLICACIONES	30% (6)	0.047

Si bien nuestra población diabética fue escasa (7 pacientes), el 42% de los mismos presentaron pérdida del injerto al año frente a los que no eran diabéticos 11.6% (p 0.07).

Dentro de los pacientes que residían en Rosario el 8% perdió el injerto. En el grupo que vivía fuera de la ciudad, esto se presentó en el 23% (p 0.25).

Factores estadísticamente asociados a sobrevida del paciente al año: ECV (p 0.002), diabetes (p 0.048), presencia de 3 o más comorbilidades (p 0.012), rechazo agudo (p 0.048) y tiempo en lista de espera mayor a 3,5 años (p 0.023).

Todos los pacientes con enfermedad cardiovascular fallecieron durante el primer año post-trasplante.

VARIABLES ASOCIADAS	MORTALIDAD	P
ECV	100% (2)	0.002
DBT	28.6% (2)	0.048
>3 COMORBILIDADES	28.6% (2)	0.012
RECHAZO AGUDO	28.6% (2)	0.048
TIEMPO EN LISTA DE ESPERA >3.5 AÑOS	20% (3)	0.023

Con respecto al antecedente de diabetes, la sobrevida del paciente al año fue del 97.7% en la población no diabética y del 71% en la que presentaba este antecedente (p0.048).

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las características del injerto (tipo de donante, edad, presencia de criterios expandidos, valor de creatinina preablación, causa de muerte, tiempo de isquemia fría) y la sobrevida de éste y del paciente al año. El estado socioeconómico desfavorable tampoco se asoció a peor evolución.

## DISCUSIÓN

En este estudio sobre 50 pacientes trasplantados, la rehospitalización temprana fue un evento muy frecuente, dado que el 40% de pacientes reingresaron durante los primeros 30 días tras el alta inicial. Estos resultados son ligeramente superiores a los observados en otros estudios publicados, donde el reingreso temprano fue cercano al 30% (5, 6, 9).

La mayoría de las reinternaciones fueron de causa **médica**. Dentro de éstas la más importante y en orden de frecuencia fue la Infecciosa, principalmente secundarias a infección urinaria y urosepsis. El principal germen aislado fue *Klebsiella Pneumoniae* Blee, microorganismo intrahospitalario y multiresistente. Este aislamiento debería ser considerado en el momento de iniciar antibioticoterapia empírica en pacientes que reingresan a nuestra institución con sospecha de infección urinaria o foco infeccioso no establecido. En trabajos realizados en otros centros los gérmenes causales de infección urinaria más frecuentes son la *Escherichia Coli* y el *Enterococcus spp* (10, 11). En general pero particularmente en este grupo de pacientes inmunosuprimidos, es fundamental conocer los patrones microbiológicos de cada institución para iniciar precozmente un tratamiento antibiótico efectivo.

En segundo lugar un 25% de pacientes reingresaron por presentar rechazo agudo del injerto. La incidencia en nuestro grupo de pacientes durante los primeros 30 días del trasplante fue del 16%, similar a los obtenidos en otros centros. Numerosos estudios demuestran el impacto negativo de este evento sobre la sobrevida del injerto al año (12, 13, 14).

La incidencia de **complicaciones quirúrgicas** tempranas oscila según las series entre el 5 y el 15%, dependiendo en gran medida de los tipos de complicaciones quirúrgicas recogidas en los estudios (15). Abad et al, demostraron en su estudio una reducción importante en la supervivencia del injerto (16). El grupo de pacientes con algún tipo de complicación quirúrgica tuvo una supervivencia del injerto significativamente menor (el 86% a los 3 años y el 78% a los 5 años) que el grupo que no tuvo ninguna (92% y 88%, respectivamente). Además este grupo destaca que la intervención quirúrgica precoz es una variable independiente que influye directamente en la sobrevida del injerto. En nuestro trabajo la incidencia fue similar, no encontrando asociaciones con reducción en la sobrevida del injerto al año. Esto podría deberse al menor tamaño de la muestra y/o al tiempo de seguimiento.

### ***Factores asociados a reingreso***

Factores de riesgo descritos en trabajos previos asociados a reingreso incluyen: edad mayor, raza negra, bajo nivel educativo, comorbilidades (hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedad cardíaca, trasplante previo), factores en relación al donante (edad, función renal, tiempo de isquemia fría, donante cadavérico), en relación al trasplante (compatibilidad HLA, tiempo en lista de espera, función renal retrasada) y en relación a

eventos durante la hospitalización (complicación quirúrgica, hipertensión arterial) (5, 6, 9). En nuestro estudio, en el análisis de éstas variables encontramos que la edad menor, el tiempo en lista de espera mayor a 3.5 años y complicaciones en la primer internación se asociaron en forma estadísticamente significativa a reingreso hospitalario temprano.

Contrariamente a otros trabajos donde a mayor edad existe mayor riesgo de reinternación, encontramos que los pacientes más jóvenes presentaron más reingresos tempranos. Esto podría relacionarse con las diferentes causas de IRCT ya que el LES prevalece en la población joven y en nuestro estudio fue una de las principales etiologías asociada a rehospitalización.

El tiempo en lista de espera mayor a 3.5 años fue otro factor no sólo asociado a rehospitalización temprana sino también a sobrevida del paciente al año. Llamativamente no encontramos asociación con el tiempo en hemodiálisis y reingreso o sobrevida al año, siendo similares en ambos grupos.

Si bien no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre rechazo agudo y reingreso hospitalario temprano, se puede observar cierta tendencia.

En general, aunque sin significación estadística se observa una clara tendencia a peor evolución en pacientes con reingreso temprano. La pérdida del injerto al año fue 25% en el grupo de pacientes que reingresaron vs 10% en los que no reingresaron y también se encontró tendencia a mejor sobrevida en el grupo de pacientes que no reingresaron (100% vs 85%).

Ninguna de las características del injerto implantado incidió en el reingreso, la sobrevida del injerto o del paciente. Aspecto que consideramos favorable y que se relaciona con la selección que realiza el equipo de trasplante a la hora de aceptar o no un injerto.

### ***Factores asociados a mala evolución del injerto y del paciente al año***

Actualmente, en la mayoría de los estudios publicados las tasas de supervivencia del injerto al año son > al 90% y las de supervivencia del paciente del 95% (3, 14, 18). En nuestra serie los resultados fueron similares (88% y 94% respectivamente).

Existen factores de riesgo documentados que inciden negativamente en la sobrevida tanto del injerto como del paciente a corto y largo plazo (14).

En nuestro estudio entre los factores asociados a disminución en sobrevida se destacan factores relacionados con el paciente (ECV, DBT, comorbilidades, tiempo en lista de espera) y relacionados con la evolución temprana (complicaciones de la hospitalización, rechazo agudo).

***Enfermedad cardiovascular.*** El riesgo relativo de muerte por un evento cardiovascular se incrementa aproximadamente 10 veces en los pacientes trasplantados renales cuando se compara con sujetos de similar edad y sexo pero sin insuficiencia renal crónica. Constituye la primera causa de mortalidad especialmente a partir del primer año y es la principal causa de muerte con injerto funcionando a largo plazo (18, 19). Si bien las causas de muerte de nuestros pacientes se relacionaron con complicaciones quirúrgicas asociadas a infecciones, creemos que el antecedente de cardiopatía incidió en la mala evolución de estos pacientes.

Estos resultados refuerzan la importancia de realizar adecuado examen cardiovascular en la evaluación pretransplante e iniciar tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovasculares modificables (tabaquismo, diabetes, dislipemia, obesidad, sedentarismo, etc.).

*Diabetes.* Si bien no se encontró asociación estadística entre diabetes y sobrevida del injerto, se observó una clara tendencia. Sí existió una asociación estadísticamente significativa con la sobrevida del paciente. Esta describe que los pacientes con diabetes tipo 2 presentan una mayor tasa de eventos cardiovasculares y complicaciones infecciosas (20). El riesgo cardiovascular se encuentra asociado a la resistencia insulínica, niveles elevados de triglicéridos, valores bajos de HDL-colesterol, un mayor IMC y anomalías en la coagulación, fibrinólisis y disfunción endotelial. Sin embargo en muchos trabajos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida del injerto y del paciente al año entre población diabética y no diabética (20, 21, 22, 23). Lo que parecería incidir en la diferencia entre ambos grupos es la edad y los años de evolución de la diabetes. En general estos pacientes ingresan a hemodiálisis a edades mayores. En nuestro trabajo se observó una mayor edad en pacientes diabéticos y con enfermedad vascular periférica.

*Comorbilidades:* El porcentaje de comorbilidades presentes en pacientes trasplantados ha ido en aumento, esto puede relacionarse con el incremento de pacientes en diálisis con mayores comorbilidades y con la mayor inclusión de pacientes en lista de espera que antes presentaban contraindicaciones. En la mayoría de los estudios publicados las comorbilidades se analizan con índices lo cual permite realizar comparaciones. El índice de comorbilidad de Charlson ha sido validado en población general y en pacientes urémicos como un herramienta útil para predecir el riesgo de mortalidad (7), especialmente cuando se compara con otros IC validados en enfermos renales como el índice de Khan, el de Davies o el de van Manen (24). En nuestro trabajo no se aplicó ningún índice de comorbilidades si bien el número es alto y se relaciona con disminución en la sobrevida del paciente al año no podemos efectuar comparaciones con otros estudios publicados.

*Tiempo en lista de espera.* En Argentina, actualmente existen 29,346 personas con insuficiencia renal crónica terminal y 4530 se encuentran en lista de espera. Durante el año 2016, se trasplantaron el 18% (1128) de los pacientes inscriptos (17).

El tiempo en lista de espera ha sido documentado como un importante factor asociado a la mortalidad. Esta asociación no es sorprendente ya que permanecer en lista de espera implica continuar con tratamiento sustitutivo dialítico en la gran mayoría de los casos. Muchos estudios han demostrado una relación entre el aumento de la mortalidad y el tiempo en diálisis (33, 36, 37, 38). En un estudio retrospectivo realizado en EEUU con más de 100,000 pacientes que analizaba factores de riesgo asociados a los centros de trasplante, se estableció que el tiempo en lista de espera fue el principal factor que incidió en la mortalidad (24).

Los aumentos de la supervivencia ampliamente demostrados sumados con la mejoría en la calidad de vida de las personas y menores costos en salud pública en comparación con

diálisis refuerzan el concepto de que el rápido acceso a un trasplante renal es crítico.

*Complicaciones inmediatas.* En nuestro trabajo la principal complicación en el postoperatorio inmediato fue el sangrado mayor, seguida en 2° lugar por el rechazo agudo del injerto.

Las complicaciones hemorrágicas son una complicación frecuente en el postoperatorio inmediato. Las alteraciones de la coagulación preexistentes en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal no revierten inmediatamente tras el trasplante. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de sangrado debido a deficiencias en factores de coagulación, trastornos vasculares, altos niveles de urea y uso de drogas como heparina y antiagregantes plaquetarios (40). Normalmente los sangrados proceden de pequeños vasos del hilio renal no identificados en cirugía por vasoespasmos o del sitio donde se realizaron biopsias. En nuestro trabajo la incidencia de hematomas fue del 16%, pero en ningún caso se requirió reintervención quirúrgica.

Por otro lado, el incremento en los factores VII y XIII y fibrinógeno aumentan el riesgo de trombosis. En nuestra serie, dos casos (4%) se presentaron con trombosis de la vena renal, en ambos se realizó transplantectomía. La incidencia es similar a lo publicado, 4–6%. Su aparición ensombrece la supervivencia del injerto y en la mayor parte de los casos finaliza en transplantectomía (16).

*Rechazo agudo de injerto.* La incidencia de rechazo agudo ha disminuido en las últimas décadas con la introducción de nuevas drogas inmunosupresoras. Sin embargo continúa siendo un factor determinante en la sobrevida del injerto a largo plazo. Opelz et al en un estudio multicéntrico revisaron retrospectivamente los datos de 28867 trasplantes renales de donante cadavérico y concluyen que el momento del primer rechazo agudo influye significativamente en la sobrevida del injerto (25). A mayor intervalo entre el trasplante y el rechazo, peor la sobrevida del injerto ( $P < 0.001$ ). Encontraron que en los primeros 90 días no hubo diferencia en efecto del tiempo del rechazo. En ese estudio, los episodios de rechazo agudo durante los primeros 3 meses que presentan una mejoría de la función renal posterior con creatinina sérica en valores normales se asociaron a buenos resultados a largo plazo. Por las características de nuestro estudio se valoraron sólo los casos de rechazo agudo en el primer mes post trasplante encontrando una asociación significativa entre rechazo agudo temprano y disminución tanto en sobrevida del injerto y del paciente. Ninguno de los pacientes que presentaron rechazo agudo normalizó valores de creatinina, presentando al año filtrado glomerular menor a 60 en todos los casos.

El estudio presenta varias limitaciones. El número de pacientes es una de ellas. Algunas tendencias no significativas que encontramos podrían alcanzar significancia estadística al ampliar la muestra.

Otro aspecto a considerar, es que sólo se recabó información durante el primer mes post trasplante no evaluando otras complicaciones posteriores que pudieron incidir en la sobrevida del injerto y del paciente al año.

Por último, no podemos realizar generalizaciones ya que el trabajo se realizó en un sólo

centro. No encontramos trabajos similares realizados en otros centros del país. Un estudio reciente realizado en Estados Unidos sugiere que existen variaciones considerables entre cada centro de trasplante en cuanto a tasas de reingreso temprano representando diferencias en cuanto a las características de la población atendida y la calidad en la atención y cuidados de salud tras el alta (5). Nuestro centro atiende pacientes sin cobertura social, con escasos recursos económicos y en muchos casos con bajo nivel educativo lo cual puede dificultar la comprensión de pautas de alarma y la adherencia al tratamiento. En nuestro equipo de trabajo contamos con psicólogos y trabajadores sociales que realizan una evaluación socioeconómica previa inscripción del paciente a lista de espera y luego al momento del alta realizan el contacto con el Centro de Salud más cercano para fortalecer los cuidados posteriores. Los pacientes pueden comunicarse telefónicamente con los médicos de trasplante las 24hs del día y son evaluados semanalmente durante el primer mes.

## CONCLUSIÓN

El reingreso hospitalario temprano es un evento frecuente tras el trasplante renal. Si bien no alcanza significación estadística se observa una clara tendencia a peor evolución en pacientes con reingreso temprano.

La principal causa de reingreso fue la urosepsis por gérmenes intrahospitalarios lo cual implica reforzar las medidas de bioseguridad en la internación.

Entre los factores asociados a mala evolución se destacan factores relacionados con el paciente (edad, LES, ECV, DBT, comorbilidades, tiempo en lista de espera) y relacionados con la evolución temprana (complicaciones de la hospitalización, rechazo agudo).

Resulta necesario elaborar trabajos prospectivos multicéntricos para identificar factores de riesgo modificables que ayuden a reducir las altas tasas de readmisión.

La complejidad de estos pacientes y el elevado número de complicaciones hacen necesario un manejo multidisciplinar y seguimiento estrecho a corto y largo plazo. Las políticas de salud que ayuden a reducir el tiempo en lista de espera son esenciales.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Hernández, D et al. Mortalidad en lista de espera para trasplante renal. *Nefrología (Madr.)* 2015;35:18-27.
- 2- Martín, P. y Errasti, P. Trasplante renal. *Anales Sis San Navarra*. 2006, vol.29, suppl.2, p.79-91.
- 3- Organ Procurement and Transplantation Network Kidney Kaplan-Meier Patient Survival Rates For Transplants Performed : 2008 – 2015. Based on OPTN data as of November 18, 2016.
- 4- Goodney PP et al. Hospital volume, length of stay, and readmission rates in high-risk surgery. *Ann Surg* 2003; 238: 161–167.
- 5- McAdams-DeMarco, M. A et al. Early Hospital Readmission After Kidney Transplantation: Patient and Center-Level Associations. *American Journal of Transplantation*, 12: 3283–3288.
- 6- M. Harhay1. Early Rehospitalization After Kidney Transplantation: Assessing Preventability and Prognosis. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 3164–3172
- 7- Charlson, Mary E., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 1987, vol. 40, no 5, p. 373-383.
- 8- Pérez-Gutiérrez, A et al. Función retardada en trasplante renal de donante fallecido. *Rev Invest Clin* 2013; 65 (2): 109-115.
- 9- Michelle Lubetzky, MD et al. Early Readmission After Kidney Transplantation: Examination of Discharge-Level Factors. *Transplantation*. 2016: 100(5):1079-85.
- 10- Castón, J et al. Infecciones en el trasplante renal. *Nefrología*. 2010.pub1.ed80.chapter2836
- 11- Alangaeden, GJ et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006: 20: 401–409.
- 12- Mojgan J et al. The Impact of Acute Rejection in Kidney Transplantation on Long-Term. Allograft and Patient Outcome. *Nephro Urol Mon*. 2015 January; 7(1): e24439

- 13- Eun heekoo et al. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney ResClinPract*34(2015)160–164.
- 14- Moreso F et al. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? *Nefrología (Madr.)* 2013;33:14-26.
- 15- Kamali K et al. Early Common Surgical Complications in 1500 Kidney Transplantations. *Transplantation Proceedings*, 35, 2655–2656 (2003).
- 16- Barba Abad et al. Complicaciones quirúrgicas en el trasplante renal y su influencia en la supervivencia del injerto. Departamento de Urología, Clínica Universidad de Navarra, Navarra, España. *Actas Urológicas Españolas*. 2010; 34(3) :266–273
- 17- Distribución de Órganos. INCUCAI. <http://www.incucai.gov.ar/index.php/profesionales/pasos-operativos/12-profesionales/132-distribucion-y-asignacion>
- 18- Collaborative Transplant Study. University of Heidelberg. *Transplantation Immunology*. <http://www.ctstransplant.org/public/graphics/sample.shtml>
- 19- Akinlolu O et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney International*, Vol. 57 (2000), pp. 307–313.
- 20- Rangel E et al. Kidney transplant in diabetic patients: modalities, indications and results. *Diabetol Metab Syndr*. 2009; 1: 2. Published online 2009 Aug 26.
- 21- Bittar J et al. Renal transplantation in diabetic patients. *Transplant Proc*. 2006 Apr; 38(3):895-8.
- 22- PérezJ, Sáez M et al. Kidney Transplantation in the Diabetic Patient. *J Clin Med*. 2015 Jun; 4(6): 1269–1280.
- 23- Boucek P et al. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 1678– 1683.
- 24- Schold JD, Harman JS, Chumblor NR, Duncan RP, Meier-Kriesche HU. The pivotal impact of center characteristics on survival of candidates listed for deceased donor kidney transplantation. *Med Care* 2009;47(2):146-53.
- 25- Opelz et al. Influence of Time of Rejection on Long-Term Graft Survival in Renal Transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 661–666

26- Wolfe R et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis, awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999; 341:1725–30.

27- Meier-Kriesche H, Schold, J et al. Kidney Transplantation Halts Cardiovascular Disease Progression in Patients with End-Stage Renal Disease. *American Journal of Transplantation*, 4: 1662–1668. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00573.x

28- Mange, K. C. and Weir, M. R. Preemptive Renal Transplantation: Why Not? *American Journal of Transplantation*, 3: 1336–1340.

29- Go A, Chertow Glenn, Fan D et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305 2004.

30-OPS-OMS.

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10542%3A2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedad-renal-mejorar-tratamiento&Itemid=1926&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542%3A2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedad-renal-mejorar-tratamiento&Itemid=1926&lang=es)

31- Kalble T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam K, Lucan M, Nicita G, Susal C. Guía clínica sobre el trasplante renal.. *European Association of Urology* 2010

32- Ticona-Garrón AB, et al. Supervivencia del paciente e injerto renal al año de trasplante de donante fallecido; comparación con resultados de donante vivo. *Rev Mex Urol* 2010;70(6):347-353

33- Gonzále-Posada JM. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal *Nefrología al día* 2012;7:0.

34- Cheung, C et al. Impact of delayed graft function on renal function and graft survival in deceased kidney transplantation. *Hong Kong Med J* 2010;16:378-82.

35- Wright Nunes, Julie A. et al. An Informed and Activated Patient: Addressing Barriers in the Pathway From Education to Outcomes. *American Journal of Kidney Diseases* , Volume 67 , Issue 1 , 1 - 4.

36- G. Fernández F. Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal: marcadores clínicos. *Nefrología*. Volumen 22. Suplemento 4. 2002.

37- Montanaro D. Cardiovascular disease after renal transplantation. *G Ital Nefrol*. 2004 Jan-Feb;21 Suppl 26:S53-66.

38- Tokodai K et al. Outcomes of renal transplantation after end-stage renal disease due to diabetic nephropathy: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2012 Jan;44(1):77-9.

39- Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002;40(1):82-9.

40- Pawlicki, J. et al. Risk Factors for Early Hemorrhagic and Thrombotic Complications After Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* , Volume 43 , Issue 8 , 3013 – 3017.