

**DISFUNCION DEL INJERTO Y ASOCIACION CON EL INDICE DE  
RESISTENCIA RENAL POSTOPERATORIO. ESTUDIO EN  
PACIENTES TRASPLANTADOS DE RIÑON EN FOSCAL**

**JUAN DANIEL PAILLIE PEREZ**

Medico Residente del programa Radiología e Imágenes diagnosticas

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA - PROGRAMA DE RADIOLOGIA E IMAGENES  
DIAGNOSTICAS  
BUCARAMANGA, SANTANDER  
2019**

Dr. FEDERICO GULLERMO LUBINUS BADILLO

Médico Especialista en Radiología e imágenes diagnósticas, Director del programa de Radiología en Imágenes diagnósticas de la Universidad Autónoma de Bucaramanga

DIRECTOR DEL PROYECTO DE GRADO

DR RICHARD GIOVANNI PUERTO

Medico internista, Nefròlogo, Intensivista. Jefe del Servicio de Nefrologia FOSCAL

CONVESTIGADOR

Dr. MIGUEL OCHOA

Médico, Magister en Epidemiología

ASESOR EPIDEMIOLÓGICO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA - PROGRAMA DE RADIOLOGIA E IMAGENES  
DIAGNOSTICAS

BUCARAMANGA, SANTANDER

2019

Código de la Propuesta (Uso exclusivo de la de Dirección de Investigaciones):	
<b>Título de la Propuesta:</b> <b>DISFUNCION DEL INJERTO Y ASOCIACION CON EL INDICE DE RESISTENCIA RENAL POSTOPERATORIO. ESTUDIO EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE RIÑON EN FOSCAL.</b>	
<b>Investigador Principal:</b> <b>Juan Daniel Paillie Perez</b>	<b>Dependencia:</b> <b>Radiologia</b>
<b>Total de Investigadores (número): 3</b>	
<b>Centro(s) de Investigación:</b> <b>FOSCAL</b>	
<b>Grupo (s) de Investigación:</b> <b>RADIOLOGIA E IMAGENES, NEFROLOGIA</b>	
<b>Línea(s) de Investigación:</b> <b>TRASPLANTES</b>	
<b>Programa(s) que vincula:</b> <b>RADIOLOGIA E IMAGENES, MEDICINA INTERNA, UROLOGIA, NEFROLOGIA, PATOLOGIA.</b>	
<b>Personal responsable de la investigación de la UNAB: FEDERICO GUILLERMO LUBINUS BADILLO</b>	
<b>Co-investigador:</b>	<b>Dependencia:</b>
<b>Co-investigador:</b>	<b>Dependencia:</b>
<b>Joven Investigador (si es el caso):</b>	<b>Dependencia:</b>
<b>Estudiante de Maestría /Doctorado o Especializaciones Clínicas (si es el caso):</b>	<b>Dependencia:</b>
<b>Personal responsable de la investigación de otras Entidades (para el caso de alianza o convenio):</b>	
<b>Co-investigador:</b>	<b>Dependencia:</b>
<b>Co-investigador:</b>	<b>Dependencia:</b>
<b>Conformación y trayectoria del Grupo de Investigación:</b> (Se refiere a la inclusión de los participantes en la base CvLAC de COLCIENCIAS y a la constitución de grupos de investigación que puedan ser inscritos en la base GrupLAC de la misma institución. Aquí se pretende la capacidad de investigación de los integrantes para realizar el proyecto propuesto. Esto significa conocer su importancia estratégica y logros a partir de proyectos de investigación realizados anteriormente o en curso, incluyendo sus productos más relevantes).	
<b>FIRMA DE PRESENTACIÓN Y AVALES</b>	
Firmas de conformidad a cerca del acuerdo sobre la temática, el componente técnico y los recursos para el pago de servicios personales.	

FECHA DE FIRMA:

<b>Investigador Principal</b> (Presenta la propuesta de Investigación)	<b>Director de Centro de Investigación</b> (Certifica la pertinencia con el Plan Operativo del Centro)
<b>Director de Grupo de Investigación</b> (Evalúa el componente técnico de la propuesta)	<b>Decano, Director de Departamento</b> (Certifica la pertinencia con el (los) Programa(s) Académico(s) y acepta presupuestalmente la asignación académica del investigador).

## CONTENIDO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.	PAG 10
2. MARCO TEÓRICO	PAG 13
3. ESTADO DEL ARTE	PAG 15
4. OBJETIVOS	PAG 28
5. METODOLOGÍA	PAG 29
6. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	PAG 33
7. PLAN DE ANÁLISIS	PAG 34
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	PAG 35
9. RESULTADOS	PAG 38
10. CONCLUSIONES	PAG 51
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	PAG 58

## INDICE DE TABLAS Y GRAFICAS

1. TABLA 1 VARIABLES
2. TABLA 2 VARIABLES SEGUN FRECUENCIA Y RIESGO RELATIVO
3. TABLA 3 ENFERMEDADES ASOCIADAS DE LOS RECEPTORES
4. TABLA 4 CUMPLIMIENTO DE CRITERIO CLINICO DE DISFUNCION
5. TABLA 5 HALLAZGOS PATOLOGICOSPOR RESULTADO DE BIOPSIA
6. TABLA 6: HALLAZGOS PATOLOGICOS EN ECOGRAFIA POSTOPERATORIA
7. GRAFICA 1: PACIENTES TRASPLANTADOS POR AÑO FOSCAL 2011-2017
8. GRAFICA 2: DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LOS RECEPTORES
9. GRAFICA 3: CARACTERIZACION DE DONANTES Y RECEPTORES POR SEXO
10. GRAFICA 4: TIPO DE DONANTE (DONANTE CADAVERICO, DONANTE VIVO RELACIONADO)
11. GRAFICA 5: SOBREVIDA LIBRE DE DISFUNCION SEGUN TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA.
12. GRAFICA 6: SOBREVIDA LIBRE DE DISFUNCION GLOBAL
13. GRAFICA 5: SOBREVIDA LIBRE DE DISFUNCION SEGUN INDICE DE RESISTENCIA
14. GRAFICA 5: SOBREVIDA LIBRE DE RECHAZO SEGUN INDICE DE RESISTENCIA

## RESUMEN.

Los pacientes sometidos a trasplante renal presentan elevada morbimortalidad relacionada con sus patologías de base, procedimiento quirúrgico y terapia inmunosupresora. Estas situaciones requieren de parte de sus servicios tratantes intervenciones precisas y oportunas que garanticen que los esfuerzos y recursos utilizados tengan resultados óptimos.

La valoración preparatoria busca mantener un paciente candidato en ideales condiciones para recibir al mejor injerto disponible, esto significa condiciones antropomórficas similares y mas difícil aun Condiciones inmunológicas similares. Este análisis se realiza teniendo en cuenta principalmente los complejos de histocompatibilidad mayor y Grupo sanguíneo intentando lograr la mejor compatibilidad posible. Sin embargo debido a el complejo polimorfismo de este sistema, las barreras geográficas para el traslado de órganos y las cortas ventanas de tiempo para realizar los trasplantes hacen que lograr una pareja de donante receptor "ideal" sea la excepción y no la norma.

En nuestra institución se realiza durante el postoperatorio además del riguroso seguimiento clínico una valoración con ultrasonido del riñón trasplantado para identificar tempranamente complicaciones y con el método Doppler pulsado se estudia la morfología de las ondas obtenidas en los diferentes segmentos arteriales intrarenales, para de esta forma obtener una aproximación a diferenciar un estado fisiológico de uno patológico. El análisis de la morfología de ondas e índices de resistencia pueden aportar indicios o soportar sospechas acerca de la disfuncion temprana del injerto y/o en el seguimiento del mismo.

El estudio histopatológico de una muestra de tejido obtenido mediante una punción guiada del riñón trasplantado es en pacientes seleccionados la forma definitiva de hacer el diagnóstico sin embargo

al ser un estudio invasivo y no exento de complicaciones se desean plantear alternativas que permitan diferenciar de forma oportuna a estos pacientes y permitir realizar intervenciones o modificar la terapéutica.

## RESUME

Patients who undergo renal transplantation become a group with elevated morbidity and mortality related to pathology, surgical procedure and immunosuppressant treatment. All of this clinical situations demand working groups which provide precise and oportune interventions to warrant that the efforts and resources turn into optimal results.

The preparatory assessment seeks to maintain a candidate patient in ideal conditions to receive the best graft available, this means similar anthropomorphic conditions and even more difficult Similar immunological conditions. This analysis is carried out taking into account mainly the major histocompatibility COMPLEXES and blood group trying to achieve the best possible compatibility. However, due to the complex polymorphism of this system, the geographical barriers for the transfer of organs and the short windows of time to perform transplants make that achieving an "ideal" donor-partner couple is the exception and not the norm.

In our institution, during the postoperative period, in addition to the rigorous clinical follow-up, an ultrasound evaluation of the transplanted kidney is performed to identify early complications. With the pulsed Doppler method, the morphology of the waves obtained in the different intrarenal arterial segments is studied, in order to obtain an approach to differentiate a physiological state from a pathological one. The analysis of wave morphology and resistance indices can provide clues or support suspicions about early graft dysfunction and / or follow-up.

The histopathological study of a tissue sample obtained through a guided puncture of the transplanted kidney is the definitive way of making the diagnosis in selected patients. However, being an invasive study and not without complications, we wish to propose alternatives that make it possible to differentiate in a timely manner. these patients and allow interventions or modify the therapy.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.

La enfermedad renal es reconocida en el mundo y en Colombia por su mal pronóstico clínico y cronicidad desde hace 20 años en nuestro país se han establecido también el catastrófico impacto socioeconómico.(1) Para el año 2015 había en Colombia 979409 personas con Enfermedad renal crónica. Con una prevalencia estimada de cerca de 2 por cada 100 habitantes. (1) Existe una importante variación geográfica, atribuida a la presencia de los principales factores de riesgo como HTA, DM, Obesidad, hábitos alimenticios, políticas de salud pública, factores genéticos, heterogeneidad de métodos de laboratorio y otros relacionados con servicios de salud. (1, 22) Las ciudades capitales tienen las prevalencias más altas.(1)

En el mundo cerca de 236 millones de personas presentaban en el año 2010 estadio de ERC 3-5. En Colombia en 2015 la prevalencia de ERC estadio 5 fue de 66.8 /100000 habitantes.(1)

Es también reconocido que el trasplante renal se ha posicionado en las últimas décadas como la mejor opción terapéutica para pacientes de enfermedad renal crónica en estadio terminal, teniendo un gran impacto positivo en la mejoría de calidad y expectativa de vida de pacientes que de otra forma tienen determinada su morbilidad no solo por su enfermedad de base sino por las morbilidades asociadas a las terapias de reemplazo de la función renal. (19)

Existen también datos que sugieren que el trasplante es la medida terapéutica con mejor relación costo beneficio y costo efectividad lo cual podría tener un gran impacto sobre el gasto del sistema de salud.(19)

Posterior a la realización de un procedimiento de trasplante los pacientes se convierten en una población vulnerable y sensible teniendo mayores tasas de hospitalización y morbilidad en los 5 primeros años. (3) Al tratarse de pacientes de alta complejidad requieren en muchas oportunidades de la valoración interdisciplinaria de múltiples

especialidades y son también objeto de múltiples evaluaciones y procedimientos.

Todos los intentos por resolver las inquietudes medicas sobre estos pacientes con el mínimo de intervención se justifica en las menores tasas de complicaciones e incomodidades para nuestros pacientes, y que pueda esto disminuir globalmente el riesgo en este procedimiento.

Actualmente el seguimiento a pacientes Trasplantados de riñón se realiza por medio de una dedicada valoración clínica, resultados de laboratorio y de los aportes de imagen y función que se infieren de la ecografía en Modo B y con técnica Doppler . Cuando el análisis de estos datos requiere establecer un diagnostico se realiza una biopsia renal percutánea la cual es una exploración invasiva muy valiosa en el seguimiento de patología renal ya sea en pacientes trasplantados o no. Se debe individualizar la decisión de la realización de esta teniendo en cuenta el momento y estado clínico de cada paciente ya que en algunas ocasiones pueden presentarse diversas complicaciones de leves a graves (dolor, hematuria macroscópica, hematoma perirenal, fístula arteriovenosa, daño a órganos adyacentes, infección- sepsis y muerte). (19)

El ultrasonido con técnica Doppler permite obtener información acerca del flujo en los vasos sanguíneos del características riñón trasplantado, permitiendo identificar complicaciones inmediatas en el postoperatorio, sin embargo es de gran importancia en el seguimiento en mediano y largo plazo del paciente donde variaciones en valores de flujos arteriales y características de la morfología renal pueden indicar una alteración incipiente en la función. Este seguimiento no invasivo con ultrasonido no ha logrado la especificidad esperada y en muchas ocasiones es la alteración en la función clínica (laboratorio) la que detecta el inicio del deterioro renal.

Durante el seguimiento a mediano y largo plazo al presentarse deterioro de función renal se realiza una nueva biopsia percutánea que permita orientar la terapéutica. La relación entre este deterioro tardío no ha sido valorada

junto con los resultados Doppler iniciales, la puntuación del match de histocompatibilidad pretrasplante, tiempos de isquemia fría y caliente en búsqueda de factores que permitan identificar subgrupos de riesgo en los cuales se pueda inferir un resultado patológico de disfunción del injerto.

La valoración del índice de resistencia intrarrenal ha probado ser un adecuado marcador de la sobrevida del injerto a corto plazo sin embargo Saracino et al sugiere que la determinación temprana de este puede ser también predictiva del funcionamiento a largo termino pero esto no ha sido apropiadamente evaluado. (16) Además en estudios realizados por Barba et al. se encontró que los índices de resistencia renales medidos tan tempranamente como 24 horas postrasplante podrían proveer información que pueda predecir la sobrevida a largo plazo del injerto.(20) En el análisis multivariado el índice de resistencia  $> 0.7$  y la ausencia de un normal flujo ortogrado dentro de los vasos del injerto fueron los únicos factores asociados a la sobrevivencia del injerto.

Los resultados de los hallazgos imagenológicos con ecografía y Doppler tempranos posterior a un trasplante se han contemplado y se relacionan de forma independiente la presencia de complicaciones postoperatorias con una menor sobrevida del injerto. (20) Se desea conocer la asociación que hay entre los valores de resistencia obtenidos en el postoperatorio temprano con la disfunción del injerto durante el primer año.

Los avances clínicos y quirúrgicos han permitido que hoy en día la terapia de reemplazo sea un acto frecuente en instituciones de alta calidad a nivel del mundo con beneficios ampliamente reconocidos, y buenos resultados en términos de sobrevida del receptor e injerto (85 y 90% al año y 80 y 65% a los 5 años). Debe entenderse que no es un procedimiento exento de riesgos los cuales se relacionan principalmente con el acto quirúrgico, las complejas interacciones del injerto y sistema inmunológico del receptor y de la terapia inmunosupresora usada. (19)

## 2 . MARCO TEORICO

### 2.1 RESEÑA HISTORICA

A mediados de la década de 1930, Doctor Yu yu Voronoy, en Ucrania, intentó dar tratamiento con un TxR a seis pacientes con insuficiencia renal aguda severa por intoxicación exógena con mercurio, con un desenlace fatal en los seis casos, condicionados por el desconocimiento de la inmunobiología y falta de medicación inmunosupresora. Con el primer trasplante exitoso que fue realizado entre los Gemelos Herrick por el Doctor Joseph Murray en 1954, en el Peter Bent Brigham Hospital en Boston quedo establecido que la similitud genética entre el donante y receptor determina gran parte del éxito obtenido con el trasplante y que la reducción en los tiempos de isquemia del injerto renal es una medida fundamental para este éxito. Los doctores Enrique Carvajal y Fernando Gómez realizaron el primer trasplante renal de donante cadavérico en 1963 en la ciudad de Bogotá, en el Hospital San Juan de Dios; aproximadamente 10 años más tarde serían los doctores Jaime Borrero, Álvaro Velásquez y Gustavo Escobar realizarían el primer trasplante renal de donante vivo en Colombia. Desde este momento el continuo mejoramiento de la técnica quirúrgica, el mejoramiento en el conocimiento y comportamiento inmunológico y el desarrollo de la terapia inmunosupresora han permitido que el trasplante renal asuma un papel protagónico. (19)

### 2.2 ESTADO DE COLOMBIA EN TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CON TRASPLANTE DE ORGANO.

Actualmente hay en Colombia mas de 20 instituciones con capacidad y autorización para realizar trasplantes renales.(19) Con una tasa de donación de riñones de cerca de 18.5 por millón de habitantes para el año 2009 somos el sexto de 21 países que conforman Latin American Network/

Council of Donación and Transplant (4,19). Dividida en seis regionales nuestro departamento (Santander) pertenece a la 4ta división con Norte de Santander, Arauca y Cesar, realizo solo el 6% de los trasplantes del país en el año 2013 y reporto una tasa de rechazo de la donación por parte de la familia de 25%. (4)

En 2017 un incremento de cerca de 21% de los donantes de órganos, gracias a los intentos de promover la cultura de donación , además de la ley 1805 de 2016 con la cual todos los colombianos se convierten en donantes de órganos y tejidos facilitaron la realización de mayor numero de estos procedimientos sin embargo para diciembre de 2017 cerca de 2488 colombianos se encontraban en lista de espera, de estos 2316 esperan por un riñón, 133 hígado, 23 pulmon y 16 corazón. (2)

El riñon es en Colombia y en el mundo el mas frecuente de los órganos trasplantados convirtiéndose esta terapia de remplazo renal definitivo mediante un trasplante de órgano una esperanza de vida para los pacientes. (2)

Los multiples factores del paciente y del manejo interfieren en la adecuada evolución del paciente posterior al trasplante, muchos de los pacientes que realizan episodios agudos de rechazo lo hacen durante el primer año de seguimiento (9) se planteara realizar un análisis de una base de datos para buscar factores asociados a la disfuncion clínica y rechazo durante el primer año.

### 3. ESTADO DEL ARTE

#### 3.1 HISTOCOMPATIBILIDAD

Al momento de realizar la reperusión del injerto entran en contacto las células de este con el sistema inmunológico del paciente el cual se activa en 2 fases y de forma proporcional a la disparidad genética.(11)La función de esta activación es reconocer células extrañas y destruirlas, si bien este sistema nos protege de forma permanente, en este caso su funcionamiento va en contra de el objetivo del procedimiento. Cuando el paciente se encuentra sensibilizado ocurre la destrucción inmediata del injerto lo cual constituye el rechazo hiperagudo en el cual están involucrados mecanismos humerales el principal es conocido como la cascada de complemento (11).

al tener la capacidad de distinguir entre lo propio y no propio del cuerpo, el sistema de histocompatibilidad (HLA) tiene un papel fundamental en la sobrevida del injerto y por esto mismo impacta grandemente el pronostico de el receptor.(4,2)

Las 2 fases son la Inducción y la fase efectora, en la primera se reconocen las células del injerto como extrañas y en la segunda se activan los mecanismos de destrucción del injerto.(11)

El mecanismo principal de activación de la via indirecta consiste en que luego de que las células presentadoras de antígenos (CPA: células dendríticas, macrófagos y células endoteliales), entran en contacto con las células del injerto para adquirir los aloantígenos del donante y ensamblarlos con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad para presentarlas a los linfocitos T del receptor. La vía directa parece actuar preferentemente en las fases iniciales del trasplante, mientras que la indirecta lo hace en fases más tardías.(11)

La Histocompatibilidad HLA juega un rol importante en la supervivencia del injerto, observando menor enfermedad de injerto contra huésped y rechazo en quienes tienen mayor compatibilidad.(4) Se trata del sistema más polimorfo conocido de todo el genoma humano, codificado en una región de aproximadamente 3600 Kb de ADN localizado en el brazo corto del cromosoma 6. (4,3-4). Los Genes del HLA pueden dividirse en Clase I (HLA- A,-C y -B) o Clase II (HLA-DR,-DQ y DP) basándose en su estructura y función, Las regiones HLA .A,-B, DRB1 son las más altamente polimorfas. sin embargo 27-30% son las variantes comunes y las demás se consideran raras al ser halladas solo una vez. (4,6).

En un estudio realizado en el departamento de Santander, se valoraron cerca de 61 donantes y 423 posibles receptores determinándose la compatibilidad HLA por secuencia de reacción en cadena de polimerasa. Luego de conocer los haplotipos más comunes se determina que la posibilidad de un trasplante compatible de acuerdo a HLA es de 20.3% para un paciente receptor con el haplotipo más frecuente, disminuyendo en la medida que el receptor tiene un alelo menos frecuente.(4) La posibilidad de encontrar un donante-receptor compatibles HLA es poco probable por la gran diversidad de alelos y a la baja tasa de donación.(4)

Pacientes HLA compatibles tienen menor posibilidad de enfermedad injerto contra huésped y rechazo y se cree que es mayor el impacto de las moléculas clase II sobre las Clase I, factor a tener en cuenta para seleccionar los mejores receptores para un donante. (4, 7).

Cada antígeno parece ejercer sus efectos en diferentes tiempos del trasplante, el máximo efecto del HLA-DR a los 6 meses y HLA-B a los 2 años.(9) La supervivencia a largo plazo puede relacionarse con episodios tempranos de rechazo, los cuales parece no estar relacionados con el grado de incompatibilidad, suponiendo entonces la presencia de una susceptibilidad intrínseca de cada paciente, en su relación con el injerto y en su respuesta a los agentes inmunosupresores.(9)

La gran mayoría de los trasplantes perdidos por un rechazo agudo lo hacen durante el 1er año, cuando es más tardío es usualmente por

rechazo crónico, una entidad poco comprendida y que no responde a los agentes inmunosupresores.(9) La supervivencia a largo plazo es mucho mayor en pacientes con HLA idénticos (parientes vivos ), que en injertos de donantes cadavéricos pareados de forma aleatoria. En un estudio de la UNOS (united network for organ sharing) se evaluaron 7600 trasplantes HLA-compatibles y 81000 HLA-no compatibles entre 1987 y 1999 encontrando un aumento de la vida media del injerto de aproximadamente 4 años (12.5vs8.6) y aumento de la sobrevida a 10 años (52vs37%). (9)

La activación de las vías directa e indirecta permite la expansión clonal de los linfocitos T ayunadores alorreactivos mediado por el estímulo de interleuquina-2 y de acuerdo a múltiples factores locales del injerto y sistémicos del receptor la respuesta se dirige hacia una respuesta Th1 y Th17, que favorecen la respuesta celular citotóxica o Th2 facilita el rechazo humoral por aloanticuerpos. En el rechazo crónico parece cada vez más relevante el papel de los anticuerpos. (11)

A pesar de la reducción de sobrevida entre los órganos compatibles vs los no compatibles, la sobrevida de los pacientes con órganos no compatibles es mayor que la de los pacientes altamente sensibilizados que quedan en la lista de espera.(9)

La prueba de Terasaki es la técnica básica en el estudio inmunológico del trasplante renal, es una forma de valorar la microlinfocitotoxicidad. Al incubar suero con linfocitos y ponerlos en contacto con complemento de conejo se producirá una reacción de lisis celular si existen anticuerpos que reaccionan contra los antígenos del linfocito. las células muertas se tiñen por medio de un colorante .(13)

En general se persigue la compatibilidad en los loci A, B y DR por las principales siguientes razones:

- Escaso tiempo para hacer mayores pruebas de tipificación.
- Numero de pacientes en lista de espera es relativamente bajo.

- La histocompatibilidad de los loci C, DQ y DP no ha demostrado mejorar los resultados a largo plazo.

En el caso de nuestro programa la compatibilidad de los Loci C y DQ en los últimos años se esta valorando pero no tiene un papel definitorio en el puntaje pretrasplante. por esto podríamos decir que al igual que a nivel mundial el uso de estos loci se encuentra en etapas iniciales, es de particular atención en pacientes con trasplantes previos los cuales pueden estar sensibilizados.

El match de histocompatibilidad HLA provee beneficios en los resultados de programas de trasplante renal, especialmente en el locus HLA-DR en comparación con HLA-A or -B. (15) El uso del HLA-DQ permite sugerir que estos pacientes están en mayor riesgo de rechazo agudo pudiendo requerir diferentes esquemas de inmunosupresión. Lee et al. describen la ausencia de beneficio en la tipificación de los locus básicos si el tiempo de isquemia era mayor a 36 horas.(18)

### 3.2 ULTRASONIDO

El Ultrasonido es una técnica segura y relativamente fácil para la valoración del riñón trasplantado. El modo B en combinación con las técnicas de Doppler color y Doppler pulsado permiten la visualización de la vasculatura y perfusión del riñón trasplantado y color Doppler para la valoración de la perfusión del riñón . (12)

La ecografía es muy usada en todos los momentos del trasplante como la valoración previa del receptor, diagnóstico y seguimiento y en algunos casos manejo de las complicaciones post trasplante en parte por que son técnicas útiles, de bajo costo, asequibles, y que no requieren uso de radiación ni contrastes tóxicos. Con frecuencia es la primera linea de modalidades de imagen para evaluar el injerto. Los vasos usualmente tortuosos por la nueva posición anatómica en la fosa iliaca pueden prestar cierta dificultad para la valoración de la resistencia y velocidad los cuales son cruciales para la determinación de la estenosis de la arteria. (8)

### 3.2.1 MODO B

El riñón trasplantado tiene una apariencia similar a los nativos incluso debido a la localización mas superficial se observan una mayor cantidad de detalles. El sistema colector usualmente esta ligeramente dilatado en el postoperatorio inmediato y temprano (nueva anastomosis con edema, y estado de alto gasto urinario) en un riñón trasplantado que funciona adecuadamente. (8) El seno renal es normalmente hiperecoico y las pirámides se distinguen por una apariencia un poco mas ecogena que la corteza.(12)

En el retraso del inicio de la función del riñón trasplantado debida a NTA los hallazgos en escala de gris son inespecificos. Hay agrandamiento del injerto, disminución de la diferenciación corticomedular, disminución de la ecogenicidad, y aumento de zonas hiperecogenas heterogéneas dispersas. Incluso puede no haber ningún hallazgo. (8) Hidronefrosis leve, edema del injerto, y elevación de las velocidades sistólicas pico, (que son en parte debidas a inflamación mediada de forma inmune del riñón , ureter y arteria trasplantada con tendencia a causar estrechez funcional en los sitios de anastomosis) pueden ser hallazgos vistos en: inicio tardío de la función, rechazo celular o humoral, toxicidad aguda por Inhibidores de calcineurina obstrucción y muchas otras condiciones incluyendo el postoperatorio normal. (8)

### 3.2.2 DOPPLER COLOR Y PULSADO

Estas técnicas permiten determinar la dirección velocidad y obstrucciones al flujo sanguíneo al interior de arterias y venas extra e intrarenales y de esta forma determinar factores que se ven afectados con la perfusión de este órgano.

Con Doppler se pueden identificar indices de resistencia  $>0.8$ , (hallazgos no específicos) vistos en Rechazo renal y toxicidad por inhibidores de calcineurina . La resistencia considerada normal para la arteria renal es  $<$  de  $0.7$  (baja resistencia). Se calcula con la siguiente formula:

$$RI = (VSP-VDP)/VSP.$$

La velocidad sistólica pico es de 170-210 cm/s. El flujo venoso es plano con ondas fluctuantes de baja velocidad. La velocidad de la arteria renal puede estar elevada en el postoperatorio inmediato y tiende a normalizarse con el tiempo, puede alterarse por factores como tensión arterial, los medicamentos, la ateromatosis del donante y formación de colecciones adyacentes. (8)

El incremento del índice de resistencia representa una reducción del porcentaje del flujo al final de la diástole esta relacionado con la sobrevida a largo plazo del injerto y la morbimortalidad cardiovascular del paciente sugiriendo que que este Índice puede ser una medida subrogada del arterioesclerosis y daño renal al aloinjerto con algunos estudios que sugieren que podría estar relacionada con la falla tardía del injerto.(10)

El aumento del índice de Resistencia de forma seriada y asociado al deterioro de la función renal se considera específico de rechazo agudo con valores predictivos entre 82 y 100% VS- VD/VS , en el caso contrario con  $IR < 0,8$  puede tener un el valor predictivo negativo del 98%(8-11). La elevación progresiva que alcanza valores de hasta 0.9 indican disfuncion sin embargo por su baja especificidad se requiere interpretar con el contexto clínico y test de laboratorios. (12)

El incremento de valores elevados del IR en el control inmediato posterior al trasplante no funcionante sugiere NTA ,en estos casos el Doppler permite monitorizar la evolución y la respuesta al tratamiento anti-rechazo. El Doppler pulsado se usa para obtener el Índice de resistencia intrarrenal, el cual se mide a nivel de las arterias interlobares y segmentarias, su uso temprano en el primer mes luego del trasplante ha permitido la predicción de falla en el largo plazo en pacientes con índices elevados. El daño del parenquima (NTA o RA) altera la función diastolica elevando la resistencia sin embargo el efecto de vasoconstricción puede ser responsable también. Radermacher et al. reporta un IR de 0.8 como el predictor mas fuerte de perdida del aloinjerto reconociendo tambien que

este índice se encuentra influenciado por factores de riesgo cardiovascular como la edad, Presión arterial, PP y sirve además de predictor de muerte por causa cardiovascular.(16)

El índice de resistencia intrarrenal es no-específico e influenciado por múltiples factores como hipotensión, bradicardia, compresión manual y del transductor, hematoma, colecciones perirrenales, toxicidad por inhibidor de calcineurina, pielonefritis, NTA, glomerulonefritis, rechazo agudo o crónico, trombosis vena renal, retraso de inicio de función, aumento de presión intra-abdominal, frecuencia cardíaca, obstrucción de la vía urinaria con hidronefrosis (16, 21)

Radermacher examinó también los índices de resistencia y daño histológico crónico sin encontrar relación, sin embargo Vallejos et al. relacionan el aumento del IR con glomerulitis y otros estudios como el de Elster et al. determina una relación con la nefropatía crónica del aloinjerto (CAN) (16).

Muchos estudios corroboran la falta de sensibilidad y especificidad para Rechazo de la IR, adicionalmente no se puede distinguir entre NTA y rechazo, los cuales pueden coexistir en el postoperatorio temprano. Para distinguir Rechazo agudo de Nefrotoxicidad por Cs-A también se requiere la biopsia del aloinjerto ecodirigida.(12)

El uso de Doppler de rutina postrasplante permite valorar la perfusión del injerto reflejando una mayor efectividad clínica cuando se realizan valoraciones seriadas y correlación clínica con intención de disminuir el número de valoraciones angiográficas.(17)

### 3.2.3 NUEVAS TECNICAS DE ULTRASONIDO.

Las microburbujas usadas para realizar imágenes de ultrasonido con contraste pueden tener una mayor sensibilidad y especificidad para la detección del infarto y necrosis cortical. el flujo estimado por este medio tiene mayor correlación con la creatinina sérica, en caso de inicio de

acción retardada puede verse la aparición segmentaria del contraste en diversas áreas del riñón, La aparición del contraste en la cortical es retardada de forma global en el paciente que esta presenta un rechazo agudo vs el que tiene NTA.

La elastografía renal da informacion acerca de la firmeza del tejido secundario al edema del tejido durante el rechazo agudo . (clínicamente se puede palpar la firmeza del riñón) por el contrario la elastografía permite cuantificar la elasticidad del tejido y de forma indirecta el funcionamiento del tejido independientemente de su perfusión.

### 3.3 COMPLICACIONES DEL INJERTO

#### 3.3.1 CRONOLOGIA DE LAS COMPLICACIONES

El entender la linea de tiempo de aparición de las potenciales complicaciones permitirá un correcto y oportuno diagnostico especialmente en la diferenciación de NTA y toxicidad por ciclosporina ya que el diagnostico de rechazo agudo requiere de la biopsia (12) El patrón de oro para el diagnóstico de rechazo agudo de injerto es la biopsia ecodirigida, considerando métodos no invasivos como la cuantificación de creatinina y proteinuria como obsoletos para el diagnóstico de rechazo agudo subclínico. Por esto se requiere que en la exploración sede trate de determinar si la causa de disfuncion es renal o extrínseca pues en esto se determinara si la terapéutica a seguir es quirúrgica o medica mediata o inmediata.(8)

##### 3.3.1.1 INMEDIATAS (semana 1)

El normal y pronto funcionamiento del injerto se correlaciona con estadía intrahospitalaria pop mas corta y mejor sobrevida a largo tiempo. En este periodo se hacen frecuentes manifestaciones de NTA, rechazo acelerado (23), trombosis de vena o arteria renal.(12) La exploración urgente se hace para pacientes en bajo riesgo de NTA con retraso de inicio de función ,

descartando la presencia de obstrucción u oclusión vascular que requiere intervención quirúrgica inmediata.(23)

### 3.3.1.2 TEMPRANAS (semanas1-4)

Las causas usualmente requieren de una biopsia para confirmación pues se tratan de rechazo agudo Vs toxicidad por CS-A o fístula urinaria(6%) u obstrucción ureteral.

### 3.3.1.3 TARDIAS (>4 semanas)

En el periodo postoperatorio hasta los 6 meses ocurren hasta 74% de los episodios de rechazo agudo, puede ocurrir hipertensión relacionada con toxicidad por Cs-A, estenosis de la arteria renal, o recurrencia de la enfermedad de los riñones nativos. En este periodo ocurren 63% de las pérdidas de injerto y 22% de las muertes. (12) El diagnostico de la nefrotoxicidad es muy difícil de establecer. (23)

## 3.3.2 TIPOS DE COMPLICACIONES

### 3.3.2.1 PARENQUIMATOSAS

3.3.2.1.1 NECROSIS TUBULAR AGUDA afecta del 20-60% de los trasplantes renal de origen cadavérico durante las primeras 48 horas, consiste en el daño de las células tubulares previo al trasplante. sus principales factores de riesgo son donante cadavérico, hipotensión en el donante, prolongación de isquemia fría y caliente (24 horas y 30 min). En casos severos puede verse un riñón de aspecto edematoso y aumentado de tamaño con pérdidas de la diferenciación corticomedular, y obliteración del complejo pielograso. En casos severos también se puede incrementar el índice de resistencia intrarrenal aunque puede ser normal en las primeras 24 horas.(12)

3.3.2.1.2 RECHAZO Es la respuesta inmunológica de defensa desencadenada por el receptor que puede terminar en pérdida de la función del injerto, se clasifica así:

1) RECHAZO AGUDO es una complicación relativamente frecuente en casos que involucran donantes cadavéricos (20-40 %) ,(12) usualmente cursa de forma asintomática pero puede estar acompañados de síntomas similares a los de un resfriado, (23) afortunadamente tratados de forma exitosa en más de 80% de las veces con esteroides, Cs-A y actualmente anticuerpos monoclonales. La apariencia ecográfica puede incluir :

- b. agrandamiento del injerto por edema
- c. disminución de la ecogenicidad cortical y edema de las papilas con pérdida de diferenciación corticomedular

Aunque los casos severos causan elevación de los valores de resistencias intrarrenales,(12) los más frecuentes leves episodios de rechazo con significancia clínica pueden no alterar los hallazgos de la imagen de ultrasonido o Doppler. (23)

2) RECHAZO AGUDO ACELERADO Ocurre típicamente en las primeras horas del trasplante, algunas veces días, se trata de una forma severa de rechazo que representa con oliguria y creatinina elevada. Su pronóstico es malo con una pérdida del injerto desde hasta un 60%. Por ultrasonido es similar a otras formas de rechazo y a la NTA.(12)

3) RECHAZO CRONICO Se desarrolla meses a años luego de el trasplante, en el ultrasonido se observa un riñón con adelgazamiento de la corteza y mayor ecogenicidad de la misma, el IR puede ser normal a ligeramente elevado.la biopsia es requerida para descartar un posible episodio agudo susceptible de manejo.(8,23)

3.3.2.1.3 TOXICIDAD POR INHIBIDORES DE CALCINEURINA , EL Tacrolimus y ciclosporina son potentes agentes inmunosupresores que han logrado la reducción de las tasas de rechazo desde su introducción en la terapéutica de trasplante (24), sin embargo altas concentraciones de estos medicamentos en el suero puede causar nefrotoxicidad en el corto plazo y a largo termino nefropatia crónica del trasplante (CAN). Los hallazgos de ultrasonido son poco específicos.(23) Puede observarse aumento de índices de resistencia, aumento del tamaño del injerto y disminución de la diferenciación corticomedular.(24) Esta Toxicidad no es actualmente causa relevante de perdida de injertos.

3.3.2.1.4 NEFROPATIA BK ocurre en 5-10% de los pacientes, usualmente en los primeros 18 meses postrasplante y puede presentarse como disfunción del injerto. Para su diagnostico se requiere confirmación serológica del virus y correlación histopatológica mediante biopsia.(24)

### 3.3.2.2 SISTEMA COLECTOR.

Con la evolución de las técnicas quirúrgicas y desarrollo de stents ureterales han disminuido considerablemente las complicaciones urológicas, con tasas de 3-9%(8). Existen obstrucciones ureterales hasta en el 5 % de los casos, la mayoría de estos (90%) en el tercio distal usualmente a nivel de la anastomosis. en población pediatría debido a la irrigación arterial distal del ureter son mas propensos a estenosis de la anastomosis. Las fugas de orina ocurren en 1-5 % de los pacientes trasplantados apareciendo con dolor y edema alrededor del injerto. Son mas frecuentes en el sitio de la anastomosis o en algunos casos en los sistemas caliciales o tercio superior del ureter por infartos segmentarios y en otras ocasiones secundario a la realización de una biopsia. (8)

### 3.3.2.3 PERINEFRICAS.

La colección postoperatoria mas frecuente es el hematoma que puede ser

subcapsular o perinefrico. Son pequeños y con resolución espontánea en gran parte de los casos.(8) En ultrasonido se observa una colección ecogenica en la fase aguda con disminución de la ecogenicidad en la medida que ocurre lisis. Se encuentran también linfocelos probablemente relacionados con la preparación de la disrupción de canales linfáticos en la disección y preparación de los vasos iliacos y lecho del trasplante. Su apariencia es la de una colección anecogena y demoran mas en formarse apareciendo mas tardíamente en el curso del postoperatorio. puede drenarse guiado por ultrasonido con un éxito de hasta el 50 %. El Drenaje en los Hematomas mediante punción guiada no alcanza este éxito

#### 3.3.2.4 VASCULARES.

La estenosis de la arteria renal se detecta usualmente durante el primer año del trasplante (8,3 casos por cada 1000 pacientes año), se afecta principalmente la anastomosis. Se relaciona con el traumatismo del clampeo, a técnica de sutura y retracción fibrotica causada por el material de sutura. Mediante la técnica Doppler se puede identificar y caracterizar la obstrucción por medio del análisis de las Velocidad sistólica pico, atenuación de flujo intrarrenal e índices de resistencia.

se obstrucción severa se supone cuando :

(1) PSV 0.2 m/seg, (2) gradiente de velocidad 2:1 y (3) aliasing distal.

Velocidades elevadas en el postoperatorio inmediato no necesariamente representan una reducción estenotica del flujo y deben ser revaluadas con cautela y en el contexto clínico (17)

La trombosis de la arteria renal es rara (<2%) sin embargo esta asociada a perdida del injerto temprano en el postoperatorio, ante la ausencia de flujo tanto en arteria como vena renal, aparecen infartos segmentarios de aspecto hipoecoico, el infarto global se observa como un riñón aumentado de tamaño de aspecto hipoecoico. En la trombosis renal hay ausencia de

flujo en la vena e incremento de las resistencias en la parte arterial e incluso con inversión del flujo en diástole.(8)

El patrón de oro para el diagnóstico de rechazo agudo de injerto es la valoración histológica, considerando métodos no invasivos como la cuantificación de creatinina y proteinuria como obsoletos para el diagnóstico de rechazo agudo subclínico. y diferenciarlo de toxicidad por inhibidor de calcineurina, NTA, CAN u otros.

Adicionalmente los índices de resistencia son medidas surrogadas de otras variables de compliance vascular como la edad del receptor y presión de pulso. no se ha relacionado el índice de resistencia con el daño crónico del injerto renal en pacientes sin deterioro de la función renal. ( 5)

## 4. OBJETIVOS

### 1.Objetivo principal

- Identificar en los pacientes trasplantados en nuestra institución hallazgos asociados disfuncion del injerto durante el primer año.

### 2.Objetivos específicos

- Describir las variables epidemiológicas sociodemograficas y clínicas de los pacientes trasplantados en nuestra institución.
- Evaluar la capacidad discriminativa de el indice de Resistencia en riñones trasplantados
- Describir la capacidad discriminativa de las pruebas de Histocompatibilidad entre el donante y receptor.
- Describir los principales resultados de histopatologia asociados a deterioro clínico y de la función del injerto en nuestra población.
- Describir los Hallazgos tempranos y complicaciones identificados en evaluación con ultrasonido Doppler.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Tipo de estudio:

Estudio de Cohortes retrospectiva basada en una base de datos secundaria para evaluación de pruebas diagnósticas, realizado en la Unidad de trasplantes de la Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica Carlos Ardila Lülle, institución prestadora de salud de cuarto nivel, con servicios de alta complejidad y con influencia del nororiente colombiano, en los años 2013 a 2017.

### 5.2. Población:

Pacientes a quienes se les realizó trasplante renal en la Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica Carlos Ardila Lülle y valoración con ultrasonido Doppler en el servicio de radiología e imágenes diagnósticas de esa Institución.

### 5.3. Criterios de inclusión y exclusión:

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Pacientes a quienes se les realice trasplante renal entre los años 2013 a 2017 por el servicio de trasplantes de FOSCAL

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Ninguno

### 5.4. Muestra:

Estudio censal, por lo que se incluirá toda la población

### 5.5. Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA O CATEGORÍA	NATURALEZA Y ESCALA DE MEDICIÓN
<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>			
<b>1. EDAD Receptor</b>	Tiempo de vida de una persona en años calculada según la fecha de nacimiento.	Años cumplidos	Cuantitativa discreta Razón
<b>2. Edad donante</b>	Tiempo de vida de una persona en años calculada según la fecha de nacimiento.	Años cumplidos	Cuantitativa discreta Razón
<b>3. SEXO receptor</b>	Clasificación genotípica	Femenino - Masculino	Nominal Dicotómica
<b>4. Sexo donante</b>	Clasificación genotípica	Femenino - Masculino	Nominal Dicotómica
<b>5. IPs explante</b>	Institucion encargada de realizar el explante del organo	Nombre o razon social	Nominal politomica
<b>6. IPS generadora</b>	Institucion en Donde se encuentra el Donante al momento del Explante	Nombre o razon social	Nominal politomica
<b>DATOS CLINICOS</b>			
<b>7. RIÑON (componente)</b>	Riñón Obtenido del Donante	Derecho Izquierdo	Cualitativa Nominal
<b>8. Fecha trasplante</b>	Fecha en la que se realiza el Trasplante	Dd/mm/aa	Cuantitativa discreta
<b>9. Tiempo de isquemia</b>	Tiempo ocurrido desde el en el donante hasta la reperFusión en el receptor.	Horas:minutos	Cuantitativa discreta
<b>10. Grupo Sanguineo donante</b>	Clasificacion de la sangre de acuerdo los antígenos presentes y factor RH	ABO y RH	Cualitativa nominal

11. Grupo sanguíneo receptor	Clasificación de la sangre de acuerdo los antígenos presentes y factor RH	ABO y RH	Cualitativa nominal
12. Histocompatibilidad	Puntaje obtenido en las pruebas de compatibilidad entre donante y receptor. es la sumatoria de los puntajes individuales de HLA A, B,DR y Grupo sanguíneo	Numero entero	Cuantitativa discreta
13. HLA A	Puntaje obtenido en las pruebas de compatibilidad entre donante y receptor	Numero entero	Cuantitativa discreta
14. HLA B	Puntaje obtenido en las pruebas de compatibilidad entre donante y receptor	Numero entero	Cuantitativa discreta, intervalo
15. HLA DR	Puntaje obtenido en las pruebas de compatibilidad entre donante y receptor	Numero entero	Cuantitativa discreta, intervalo
16. Grupo sanguíneo igual	Grupo sanguíneo igual entre donante y receptor	Si/No	Cualitativa nominal
17. Grupo sanguíneo diferente compatible	Grupo sanguíneo diferente entre donante y receptor	Si/No	Cualitativa nominal
18. CREATININA al momento de decidir la realización de la Biopsia	Nivel de <i>creatinina</i> en la sangre medida en mg/dl.	Valor reportado por laboratorio	Cuantitativa continua de razon
19. Indice de resistencia POP	Medida obtenida mediante valoración doppler renal en las primeras 48 horas	Numero entero	Cuantitativa continua, intervalo

<b>20. Sospecha clinica de Rechazo. (indicacion de biopsia renal)</b>	Deterioro agudo de la función renal no atribuible a causas prerrenales , estenosis arterial, recidiva de la nefropatia o obstrucción de la via urinaria o nefrotoxicidad.	Si/No	Cualitativa nominal
<b>21. Fecha en la que se realiza la biopsia</b>	Dia en que es realizado el procedimiento de biopsia percutan	Dd/mm/aa	Cuantitativa discreta
<b>COMPLICACIONES</b>			
<b>22. HEMATOMA</b>	Presencia de colección sanguinolenta adyacente al riñón trasplantado	Volumen medido en cm3	Cuantitativa continua de razon
<b>23. SEROMA</b>	Presencia de colección no sanguinolenta adyacente al riñón trasplantado	Volumen	Cualitativa nominal
<b>24. Estenosis anastomosis arteria renal</b>	Estenosis a nivel de la union arterial	Si/No	Cualitativa nominal
<b>25. Dilatacion de cavidades pielocaliciales</b>	aumento del diametro anteroposterior de la pelvis renal > 10 mm	Si/No	Cualitativa nominal
<b>RESULTADOS DE BIOPSIA</b>			
<b>26. NUMERO DE GLOMERULOS INTACTOS</b>	Cantidad de glomérulos visualizados en muestra enviada.	Escala numérica	Cuantitativa continua de razon
<b>27. DIAGNOSTICO BIOPSIA</b>	Diagnostico reportado en resultado de patología. Banff 2013		Cualitativa nominal

TABLA 1: Variables

6.

## RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos que se analizarán en este estudio serán obtenidos por medio del análisis de una base de datos secundaria, la cual ha sido construida como herramienta en el seguimiento de los pacientes trasplantados. La misma será anonimizada previo al inicio del estudio y no se obtendrán ni manejarán datos personales de los pacientes.

La información será recolectada y codificada en una hoja electrónica digitada por duplicado. Las dos bases de datos serán depuradas y validadas electrónicamente con el software STATA.

## 7. PLAN DE ANÁLISIS

Análisis Univariado

Las características sociodemográficas al igual que las variables imagenológicas y clínicas obtenidas a partir de la base de datos secundaria serán descritas en forma de medidas de tendencia central y dispersión como la media, mediana, la desviación estándar, de acuerdo a su distribución y naturaleza numérica.

Las variables cualitativas serán representadas como proporciones y porcentajes y se utilizarán promedios y desviación estándar para las variables numéricas o en su defecto medianas y rangos intercuartil en el caso de que su distribución no sea normal.

Se calculará la tasa de incidencia de rechazo en personas-mes.

Análisis bivariado:

Se compararán las características de los riñones trasplantados según su supervivencia a un año. Las comparaciones entre grupos de variable independiente se realizarán utilizando pruebas de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher según la distribución en las tablas de contingencia.

Se evaluará la supervivencia del trasplante por subgrupos según el IR mediante método de Kaplan-meier.

De manera secundaria se evaluará la validez de criterio del IR mediante el cálculo de Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN y razones de verosimilitud. Adicionalmente se determinará la capacidad discriminatoria del IR mediante el cálculo de el área bajo la curva ROC. Se determinará el mejor punto de corte para la población objetivo, tomando como gold standard el rechazo histológico de acuerdo a la clasificación de BANFF. Para todas las comparaciones se definirá un nivel de significancia  $\alpha$  de 0,05.

## 8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio será desarrollado con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de

Octubre 4 de 1993; En base a estos es considerada una investigación sin riesgo.

No se afectara el principio de no maleficencia dado que será un estudio censal, descriptivo y retrospectivo no se realizaran intervenciones que puedan derivar en daño hacia los pacientes involucrados en el estudio, no se cambiaran esquemas terapéuticos, ni se indagará personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible.

Dado que los eventos a evaluar en este estudio retrospectivo fueron autorizados por los pacientes sin ninguna coerción para su libre toma de decisiones no se afectará el principio de Autonomía. Para proteger la información confidencial, sensible y la intimidad de los pacientes, sólo el personal que recolectará la información en los formatos de recolección (CRF) conocerá el número del episodio e identificación para poder registrar los datos necesarios. El analista de los datos conocerá sólo el número seriado de los CRF. Desde el principio de la recolección de los datos nunca se tendrá en cuenta el nombre, número de identificación o de la historia clínica y no se incluirán en ningún formato de recolección ni registro electrónico vinculado a la investigación.

No se afectara el principio de Justicia, ya que no se expondrá a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se sacará ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los pacientes con motivo de ésta investigación.

Este estudio no tendrá efecto directo sobre el principio de Beneficencia, ya que es un estudio observacional. Los beneficios para este tipo de pacientes es indirecto y derivado de las ventajas potenciales que podrían resultar de la obtención de nuevo conocimiento que favorecería a un mejor tratamiento de los pacientes sometidos a biopsia renal guiada por ecografía, la interpretación de sus resultados y así también el manejo de las complicaciones post biopsia.

Estudios similares ya han sido realizado previamente en seres humanos sin que generen un daño real o potencial en los evaluados.

Los datos que se pretenden producir en el presente estudio no pueden ser obtenidos a partir de simulaciones, de fórmulas matemáticas o investigación en animales, u otras muestras.

Siendo esta una investigación sin riesgo basada en registros electrónicos, según la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993, Artículo 16, Parágrafo 1, el comité de ética podría dispensar al investigador del diligenciamiento del consentimiento informado.

Ésta investigación es producida y será ejecutada por Médicos especialista en Radiología e imágenes diagnóstica y residentes quienes tienen experiencia en el manejo de las patologías de los sujetos a evaluar, además del conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos. Igualmente la Fundación Oftalmológica de Santander- Clínica Carlos Ardila Lulle será la institución encargada de soporte aprobación por parte del comité de ética institucional.

El inicio de la recolección de los datos solo se efectuará una vez haya recibido el aval por parte de la Fundación Oftalmológica de Santander- Clínica Carlos Ardila Lulle y Universidad Autónoma de Bucaramanga y esté autorizado para su ejecución por parte del comité de ética médica de la Fundación Oftalmológica de Santander- Clínica Carlos Ardila Lulle

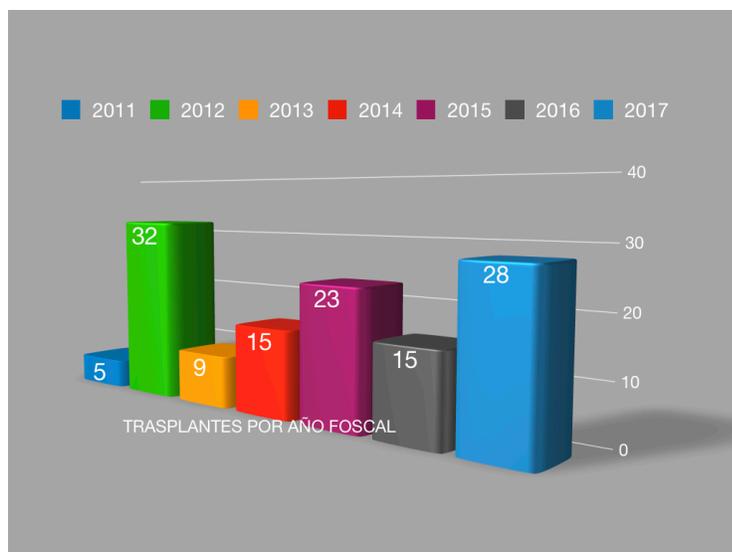
Los investigadores participantes en este estudio tiene idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación. Manejan el estándar de las Good Clinical Practice en su diseño conducción, desarrollo monitoreo, registro y análisis asegurando la protección de los derechos , la seguridad y el bienestar de los sujetos de estudio y también la credibilidad de los resultados.



## RESULTADOS

Desde el 1 de enero de 2013 hasta septiembre de 2017 (57 meses) se registraron en la base de Datos del servicio de nefrología 86 pacientes a quienes se les practico un trasplante renal 84 de ellos de origen cadavérico (DC) y 2 de Donante Vivo Relacionado (DVR). En 35 se realizo biopsia renal por presencia de disfuncion clínica y con intención de descartar la presencia de rechazo renal puesto que clínicamente es indistinguible de la toxicidad por calcineurínicos y los manejos se realizan en direccion opuesta. De acuerdo a protocolos institucionales se realizaba solamente biopsia por indicación a pacientes seleccionados, a partir del año 2017 se empezaron a realizar biopsias renales de protocolo.

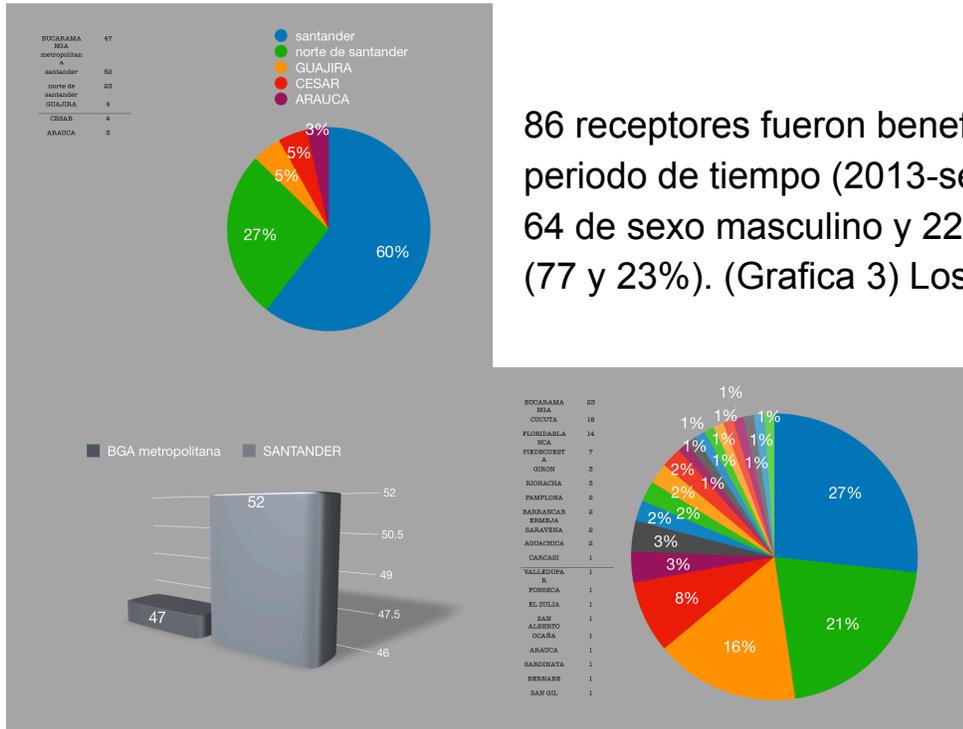
Desde el año 2011 hasta el año 2017 se realizaron en Foscal aproximadamente 127 trasplantes de riñón rescatados principalmente por Foscal y de forma cooperativa con la red Local de trasplantes, a su vez muchos de los rescates de órganos realizados por FOSCAL fueron entregados a otras instituciones que apoyan esta valiosa labor. (Grafica 1) Desde el año 2013 se observa una tendencia creciente en el numero de



receptores, manteniendo la proporción de hombres y mujeres receptores. La mayoría de estos pacientes provienen de zonas Urbanas, principalmente Bucaramanga, Cucuta y Floridablanca (27,21 y 16%). Santander es el departamento con mayor numero de casos de la (Grafica 2)

GRAFICA 1: Trasplantes por año desde 2011 hasta 2017 en FOSCAL

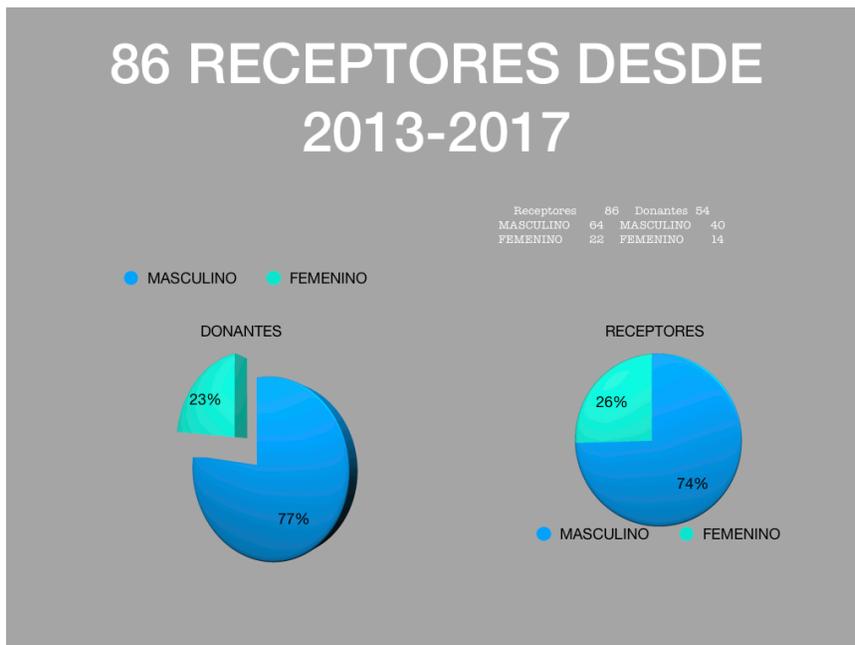
Regional en nuestra institución (60%), de estos mas de la mitad provienen de Bucaramanga y su área metropolitana.



86 receptores fueron beneficiados en este periodo de tiempo (2013-septiembre2017), 64 de sexo masculino y 22 sexo femenino (77 y 23%). (Gráfica 3) Los órganos fueron

GRAFICA 2: DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LOS RECEPTORES

obtenidos en el 97.6% de los casos de



GRAFICA 3: CARACTERIZACION POR SEXO DE DONANTES Y RECEPTORES

Donantes con Muerte cerebral, conocido en este caso como donante cadavérico y solo en 2 casos (2.3%) por Donante Vivo Relacionado. (Gráfica 4) los Donantes fueron 40 hombres y 14 mujeres (74 y 26% respectivamente).

VARIABLE	FRECUENCIA EXPUUESTOS/ NOEXPUUESTOS	RR (ic 95)	p
<b>sexo</b>			
<b>hombre</b>	7/66 (10.61%)	1.06 (.24-4.71)	0.65
<b>mujer</b>	2/20 (10.00%)	ref	
<b>Edad</b>			
<b>adul may</b>	1/12 (8.33%)	0.77 (0.11-5.62)	0.63
<b>&lt;65</b>	8/64 (10.81%)	ref	
<b>HIA a</b>			
<b>0</b>	6/35 (17.14%)	2.91	
<b>1y 2</b>	3/51 (5.88%)	ref	0.11
<b>HLA DR</b>			
<b>0</b>	4/33 (12.12%)	1.28 (0.37-4.44)	
<b>2 y 4</b>	5/53 (9.43%)	ref	0.47
<b>HIA B</b>			
<b>0</b>	5/44 (11.36%)	1.19 (0.34-4.14)	0.53
<b>1.5y 3</b>	4/42 (9.52%)	ref	
<b>Lateralidad del organo</b>			
<b>Derecho</b>	3/41 (7.50%)	ref	
<b>Izquierdo</b>	6/45 (13.33%)	1.78 (0.48-6.65)	0.31
<b>Grupo sanguine</b>			
<b>Diferente</b>	2/18 (11.11%)	1.08 (0.25-4.76)	0.60
<b>Igual</b>	7/68 (10.29%)	ref	
<b>IR</b>			
<b>&gt;/=0.7</b>	6/46 (13.04)	1.74 (0.47-6.51)	0.41
<b>&lt;0.7</b>	3/40 (7.50%)	ref	

El riesgo relativo según el sexo del paciente se referencia con respecto a las mujeres con un valor de 1.06 intervalo de 0.24-0.71 y una p de 0.65. No estadisticamentes significativo.

La edad promedio de los receptores fue de 50.58 años con una mínima de 17 años y máxima de 80.

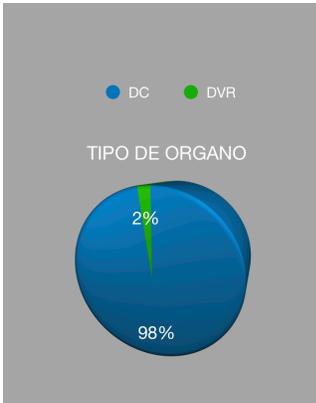
Con respecto a la edad se valoro el riesgo relativo de los adultos mayores de 65 años con respecto a los menores de esta edad

TABLA 2:  
FRECUENCIA  
VARIABLE Y RIESGO

encontrando un riesgo relativo de 0.77

(0.11-5.62) con p de 0.63. (tabla 2) con respecto a esto ARZU A y su grupo

encontraron que la edad estaban asociados con el pronostico del injerto (RR 1.057 y p= 0.002) (16)



Los Donantes (54 en total) son principalmente de sexo masculino (40) en la gran mayoría de estos la causa de la muerte cerebral esta relacionada con TCE por accidentes automovilísticos, también hay mujeres donantes (14) por esta causa y por muerte cerebral relacionada con enfermedad cerebrovascular. La edad media de los donantes es de 40.61 años con edad mínima de 15 años y

GRAFICA 4 : TIPO DE DONANTE;  
DC DONANTE CADAVERICO, DVR  
DONANTE VIVO RELACIONADO

máxima de 64 años.

70 órganos donados eran de grupo sanguíneo 0+, 15 eran A+, y 1 era 0- y en los 86 receptores 52 0+ 25A+, 3 A-, 3 B+, 2 AB+ y 1 0-.

con esto se lograron en términos de compatibilidad de grupo sanguíneo 68 parejas con igual grupo sanguíneo y 18 con grupo sanguíneo diferente compatible. (Tabla 4)

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>Diabetes mellitus</b>		
Si	22	25.58
No	64	74.42
<b>Hipertensión arterial</b>		
Si	54	62.79
No	31	37.21
<b>Glomerulonefritis</b>		
Si	12	13.95
No	74	86.05
<b>Enfermedad renal poliquística</b>		
Si	7	8.14
No	79	91.86

La compatibilidad de grupo sanguíneo se comparo el ser de un grupo igual y compatible contra un grupo diferente compatible con RR de 1.08 (0.25 a 4.76) con p de 0.6

La hipertension arterial es la patologia de mayor prevalencia en

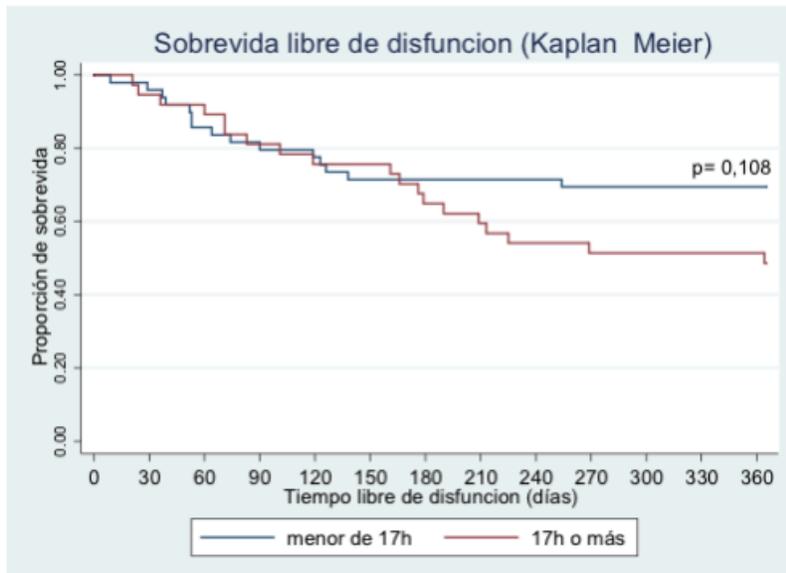
TABLA 3: ENFERMEDADES ASOCIADAS EN LOS RECEPTORES

nuestro grupo de trasplantados estando presente en 54 de los receptores, seguido por la Diabetes Mellitus con 22 de los receptores, la glomerulonefritis en 12 y enfermedad renal poliquística en 7 casos. (Tabla 3)

El tiempo de isquemia fría en nuestro grupo de pacientes fue en promedio 15.4 horas con una mínima de 1.1 horas y máxima de 25.8, Mediana de 16 horas con DE de 5.29 horas.

En los primeros 160 días la caída de la sobrevida tiene la misma tasa para ambos grupos, después de los 160 días se ve una diferencia entre los que tubieron mas de 18 horas de isquemia. los que tubieron menor tiempo sobreviven por encima del 70 %, los que tubieron mas de 18 horas mas del 40% presentaron disfuncion del injerto, sin embargo al calcular la funcion de riesgo la p no es significativa. (Grafica 7)

Hallazgos similares a los de J. Barba et al quienes relacionaron un tiempo de isquemia mayor de 17 horas con la supervivencia del injerto pero no

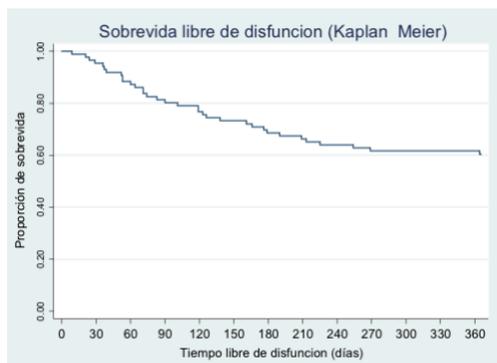


con la misma como variable continua o de carácter independiente (29). De forma intuitiva se asume que tiempos prolongados de Isquemia tienen un efecto negativo en la función del injerto pero el hecho es que su impacto no esta aun

GRAFICA 5: Sobrevida libre de disfuncion TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA

aclarado y adicional ante el punto de corte ideal esta aun por definir. (29) Sin embargo es función de las redes locales y cooperativas de trasplantes lograr la disminución significativa de estos periodos.

El índice de resistencia arterial segmentario (entendido como el porcentaje de reducción de el flujo telediastolico en comparación de el flujo sistólico medido a nivel de las arterias sementarias) fue medido en los riñones trasplantados durante las primeras 48 horas del trasplante este estudio fue realizado en la gran mayoría de los casos por un medico Radiologo con experiencia y en casos excepcionales o urgentes por medicos residentes de radiología con entrenamiento y formación en ecografia en escala de grises y doppler. Se Utilizaron equipos de General electric con transductor curvo de 2-5 MHz y 2.5 Mhz doppler pulsado. Se identificaron 3 grupos de acuerdo a sus valores  $>.8$  (anormal)  $7-8$  (intermedio)  $<7$  (normal), esta primera ecografia se utiliza de rutina para excluir complicaciones relacionadas con el postoperatorio y con el método doppler se valora la perfusion del injerto y flujo vascular arterial y venoso.



GRAFICA 6: Sobrevida global Libre de disfunción.

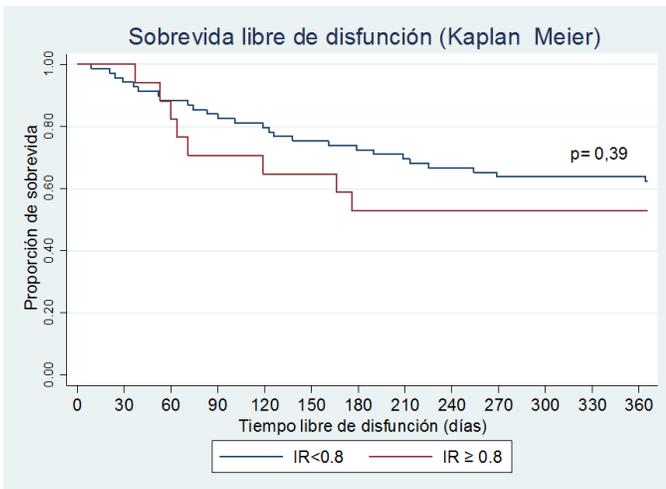
Los indices de resistencia obtenidos en el Postoperatorio Fueron inferiores A 0.7 en 40 de los casos y se considera dentro de lo normal, entre 0.7 y 0.8 ese presentaron 27 casos considerándose zona de Penumbra y fueron mayores a 0.8 en 17 casos, estos últimos son valores considerados anormales. (Tabla 2)

Los indices de resistencias tomamos como corte  $>$  de 0.7 con respecto a  $<$  o  $=$  a 0.7 encontrando un RR de 1.74 con IC de 0.47 - 6.51 y p de 0.41

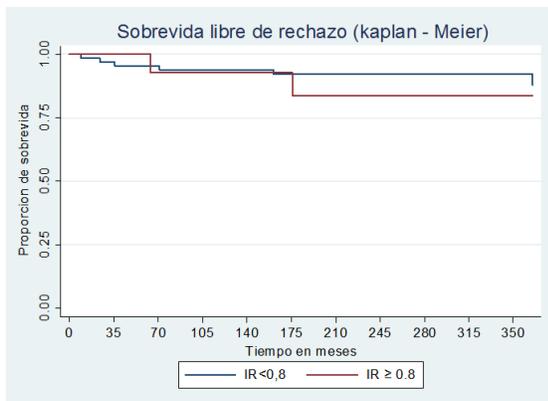
La prevalencia del rechazo en nuestra muestra de pacientes fue de 10.47% y al correlacionar con los indices de resistencia obtenidos el mejor punto de corte para discriminar a estos pacientes fue de 0.8. con

sensibilidad de 33.33% y especificidad de 73.33%. Con este punto de corte se clasificaron correctamente 69% de los pacientes que presentaron rechazo durante el termino del primer año del trasplante. El valor mas significativo de este punto de corte puede ser su valor predictivo negativo de 90.3%. (GRAFICA 5)

La sobrevida libre de disfuncion comienza a descender aproximadamente a los 200 dias, hasta un 60%, después de los 200 dias se comienza a estabilizar la curva. (grafica 6)



GRAFICA 7: Sobrevida libre de disfuncion según Índice de resistencia



GRAFICA 8: Sobrevida libre de Rechazo según indice de Resistencia

En estudios revisados elaborados por Burgos ET AL Y RIFKIN ET AL han descrito una adecuada correlación entre valores de resistencia de  $>0.8$  y la evidencia histologica de nefropatia crónica del injerto con sensibilidad y especificidad de aproximadamente 50% y 83% respectivamente sin embargo estos estudios no realizan el análisis de acuerdo a un estudio postoperatorio temprano, sino que lo hacen con respecto a el análisis de el doppler renal al momento de presentada la disfuncion. Queda de esta forma planteada la controversia

de si el Índice de resistencia temprano tienen un valor predictivo en la función del injerto a largo plazo. (28)

Jorg Radermacher, et al en su estudio de 601 pacientes relaciona el doppler de trasplante renal medido a los tres meses como un predictor de disfunción del injerto y/o muerte con injerto funcionando a largo plazo (27), quisimos saber si en nuestra población encontrábamos alguna relación similar en el doppler postoperatorio (primeras 48 horas) con disfunción del injerto, pérdida o fallecimiento a corto termino (primer año). (16) (27) las estimaciones de el grupo de ARZUL A estimaron que la sobrevida del injerto era significativamente peor en el grupo que tenia un resultado de resistencia mayor o igual a 0.7 (52.14% vs. 82.14%,  $p = .005$ );y que el desarrollo de nefropatia cronica del injerto tambien lo era (65.71% vs. 82.14%,  $p = .02$ ). (16)

Al calcular la sobrevida del injerto por indices de resistencia ( $\geq$  o igual a 0.8) la sobrevida se diferencia a partir de los 60-70 dias, caida pronunciada de los que tuvieron indice de resistencia mayor a 0.8 especialmente en los primeros 30-90 dias y continua esta tendencia hasta los 180 dias, quienes tuvieron el indice mas bajo presentan una tendencia mas suavizada durante todo el seguimiento y con sobrevida por encima del 60%.

En estudios similares como el de Sarasino y colaboradores (31) los análisis multivariados solo han mostrado relaciona independiente con la edad del paciente sin embargo con datos sugerentes que puede estar involucrada en el desarrollo de de disfuncion crónica.

La tipificación HLA y el Grupo Sanguíneo de donante y receptor son las principales determinantes de compatibilidad entre estos una vez se ha excluido la presencia de anticuerpos anticitotoxicos. Luego de una tipificación adecuada se excluyen los pacientes que se contraindican y se toma el "mejor" candidato el cual es el mas compatible y con mayor puntaje. se otorga 1 punto por cada compatibilidad en HLA A 1.5 por cada una en HLA B y 2 por cada una en HLA DR, el grupo sanguíneo igual

Aumento de la creatinina > 50%		
Negativo	31	79.49
Positivo	8	20.51
<u>Indice de resistencia POP</u>		
> 0.8		
Negativo	69	80.23
Positivo	17	19.77
> 0.7 - 0.8		
Negativo	59	68.60
Positivo	27	31.39
< 0.7		
Negativo	46	53.49
Positivo	40	46.51

otorga 5 puntos y diferente compatible otorga 3.

En el HLA A 35 parejas no tenían compatibilidad, 48 1 compatibilidad y 3 2 compatibilidades.

En el HLA B 44 parejas no tenían compatibilidad y 40 1 compatibilidad y 2 2 compatibilidades.

En el HLA DR 33 parejas no tenían compatibilidad 44 1 compatibilidad y 9 2 compatibilidades.

TABLA 4: CUMPLIMIENTO DE CRITERIO CLINICO DE DISFUNCION DEL INJERTO Y DISTRIBUCION DE VALORES DE RESISTENCIA

Pacientes con 0 compatibilidades HLA A tuvieron un riesgo relativo de 2.91 (0.78-10.88) con p de 0.11

Pacientes con 0 compatibilidades en el HLA B Tuvieron un riesgo relativo de 1.19 (0.34-4.14) con p de 0.53

Pacientes con 0 compatibilidades en el HLA DR tuvieron un riesgo relativo 1.28 (0.37-4.44) con p de 0.47

Los Riesgos relativos de HLA se compararon contra quienes tuvieron 1 o mas compatibilidades en cada locus.

Al diseñar el estudio mediante un análisis de cohorte poblacional e incluyendo a la totalidad e los pacientes se analizaron los riesgos relativos de presentar disfuncion clínica del injerto debida a la presencia de rechazo.

<u>Rechazo</u>		
No rechazo	71	81.56
Rechazo	9	10.47
Borderline	6	6.98
<u>Categoría 6</u>		
Focos pielonefritis	1	10.00
NTA activa	2	20.00
NTA reparativa	2	20.00
NTA reparativa , polioma	1	10.00
Polioma	2	20.00
Vasculopatía hipertensiva	1	10.00

La lateralidad del órgano al compararse el derecho comparar el izquierdo con referencia al derecho se encontró un RR de 1.78 con IC de 0.48-6.65 y p de 0.31.

El análisis histológico se realizo con la clasificación de Banff 2013 por el laboratorio bio-Molecular diagnostica en Bogota y todos los reportes valorados por 2 nefropatologos. Se realizo

TABLA 5: HALLAZGOS PATOLOGICOS DE ACUERDO A RESULTADOS DE BIOPSIA

una biopsia percutánea guiada por indicación (sospecha de disfuncion del injerto) entre las cuales se encuentran el inicio retardado de la función renal, ascenso de creatinina en el seguimiento (50% del valor de base),o criterio clínico asociado a un incremento menor de la creatinina. La principal razón de realizar la biopsia es que una vez excluidas las complicaciones mecánicas y vasculares se debe descartar la presencia de rechazo agudo del injerto. (TABLA 4)

De las 39 Biopsias ecodirigidas realizadas 3 tenían menos de 10 Glomerulos, y 36 mas de 10.

Se realizaron 39 biopsias por indicación durante el primer año del trasplante de cada 1 de estos pacientes, la principal razón para la biopsia fue la ascenso de creatinina la cual fue la única indicación en 34 casos, acompañada de fiebre, proteinuria retención hídrica en 3 casos, edema fue la única razón para una biopsia y una biopsia se realizo por sospecha de malacoplaquia.

De los 86 pacientes trasplantados se realizo biopsia a 39 de ellos (40, 69%),17 pacientes resultaron sin hallazgos significativos en la biopsia con ausencia de rechazo y sin cambios de cronicidad. (BANFF 1)

22 pacientes tuvieron hallazgos histopatológicos. En 9 pacientes obtuvimos rechazo (BANFF 4) y 6 se clasificaron como borderline (BANFF 3) Y 3 pacientes hallazgos relacionados con cronicidad (BANFF 5). En 9 pacientes se identificaron hallazgos patológicos no relacionados con rechazo o cronicidad pero con significado clínico para el paciente (BANFF 6) 1 con focos de pielonefritis, 2 con Necrosis tubular activa ,2 con necrosis tubular reparativa, 1 con NTA reparativa y polioma, 2 polioma , 1 con vasculopatía hipertensiva. (TABLA 5)

Como era de esperarse e igual a estudios revisados como el elaborado por Arias-Cabrales (26) publicado en la revista de la sociedad colombiana de nefrología el principal resultado encontrado en las biopsias renales fue Normal (cat 1) con aproximadamente 10 pacientes seguido por pacientes con otros diagnósticos (10pacientes) y luego los cambios de rechazo (9 pacientes) y finalmente hallazgos borderline (6 pacientes).

En los pacientes sin evidencia de rechazo pero con hallazgos clínicos significativos el principal fue la Necrosis tubular aguda lo cual de acuerdo a el estudio de arias-cabrales se identifico en hasta el 16 % de las muestras obtenidas por indicación durante el primer año. Otros cambios como la FIAT se encuentran mas frecuentemente en biopsias realizadas mas tardíamente y se cree que puede estar relacionado con la perdida crónica del injerto.

Gracias a la realización de la ecografía con análisis Doppler en las primeras 48 se identificaron en 16 (18.60%) pacientes complicaciones que requirieron manejo específico y/o tuvieron un efecto directo en desenlace al paciente. (TABLA 6)

Ectasia de cavidades pielocaliciales	6	37.50
Colectión Perirenal que requirió drenaje	4	25.00
Trombo en arteria renal.	3	18.75
Presento necrosis del injerto con pérdida..	1	6.25
Trombo en vena renal en el 4to día POP	1	6.25

La principal fue la presencia de ectasia de cavidades pielocaliciales que requirió manejo con algún tipo de derivación. (6.97% del total de los trasplantados)

La colección renal que requirió ser drenada en 4 pacientes (4.65% del total de trasplantados)

TABLA 6: HALLAZGOS PATOLOGICOS EN EGOGRAFIA POSTOPERATORIA

En 3 pacientes (3.48%) se identificaron trombos en la arteria renal, a pesar de ser detectados en intervenidos los 3 riñones fueron perdidos y en un caso con fallecimiento del paciente en el postoperatorio.

En 1 paciente (1.16%) se identificó alteración de la estructura del injerto y en cirugía se observó necrosis del mismo probablemente relacionada con patología vascular isquémica, que no se detectó en el Doppler.

En 1 (1.16%) paciente más se identifica elevados índices de resistencia y se sugiere realizar control identificándose la presencia de 1 trombo en el 4to día postoperatorio.

Las complicaciones tienen una línea de tiempo de presentación y entenderla es fundamental para determinar cuál es la causa más probable

de disfuncion (renal o extrínseca) y de la misma forma determinar la conducta a seguir (8). Las complicaciones inmediatas que eran las posibles de revisar en este estudio son principalmente las de tipo vascular, del sistema colector y perinefricas.

Las complicaciones vasculares que principalmente ocurren son la estenosis de la arteria renal con aproximadamente (8.3 por cada 1000 pacientes año) es muy inusual que ocurra en la primera semana y en nuestra población tampoco se identificaron en el Doppler postoperatorio. La trombosis de la arteria renal es rara(<2%) (8) sin embargo tiene una fuerte asociación con la perdida del injerto. En nuestra población se identifico en 3.86%, tuvimos también 1 (1.1%) caso de trombo en la vena renal evento aun mas raro.

Las complicaciones del sistema colector usualmente tiende a derivarse de factores técnicos del procedimiento y mejoran año a año con la mejoría en las técnicas quirúrgicas y entrenamiento de las instituciones. También puede ocurrir estenosis a nivel de la anastomosis ureteral por necrosis del mismo, evento mas frecuente cuando en población pediatría por la irrigación distal del ureter. (8)

## Conclusiones

Los hallazgos de complicaciones evidenciados en la primera ecografía justifican su realización puesto que permitieron identificar una patología que requirió intervención en 18.60% de los pacientes.

Nuestros hallazgos aunque carentes de significancia estadística si ratifican los puntos de corte establecidos en la literatura como anormales y resaltan el valor productivo negativo de este índice.

El carácter retrospectivo de nuestro estudio que dificulta la obtención de datos mas completos y concretos y el numero bajo de pacientes se constituye en una de las principales limitantes para establecer si los hallazgos del Doppler puedan relacionarse de manera causal con la disfuncion clínica del injerto durante el 1er año. sin embargo en lo revisado para este análisis no se encontraron estudios que traten de vincular el resultado de la resistencia intrarrenal estudiada por Doppler con la disfuncion del injerto.

## Recomendaciones

Estandarizar la forma del reporte del Doppler para el paciente trasplantado. Incluyendo la pulsatilidad.

Realizar Doppler el día de la Biopsia, Y rutinario a los 3 meses para valorar el comportamiento de los indices de resistencia.

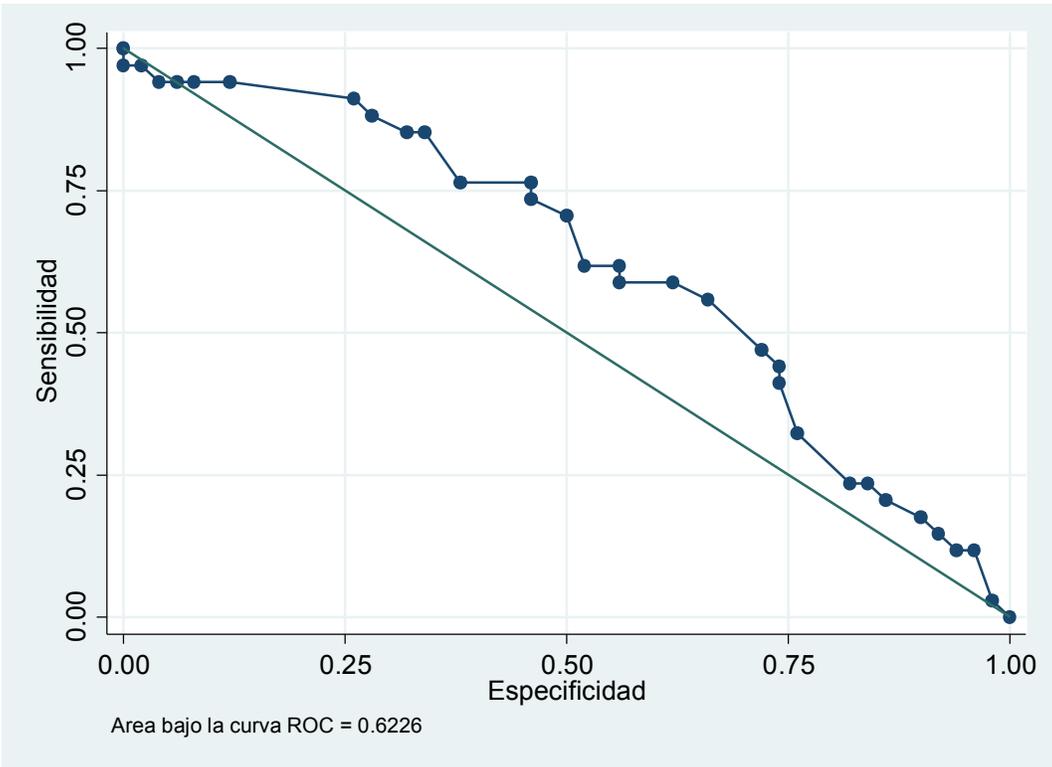
Doppler renal a riñón trasplantado de control en quienes presenten hallazgos anormales en el Doppler postoperatorio.

Incluir para estudios relacionados y posteriores la realización de una autorización para contactar al paciente en caso de requerir que sus datos sean analizados para un análisis de investigación.

Correctly							
Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-	VPP	VPN
( >= .35 )	100,00%	0,00%	40,48%	1		0,3953	-
( >= .5 )	97,06%	0,00%	39,29%	0,9706		0,38818965	0
( >= .52 )	97,06%	2,00%	40,48%	0,9904	1,4706	0,39299846	0,50995496
( >= .55 )	94,12%	4,00%	40,48%	0,9804	1,4706	0,39058232	0,50995496
( >= .56 )	94,12%	6,00%	41,67%	1,0013	0,9804	0,395605	0,60951886
( >= .58 )	94,12%	8,00%	42,86%	1,023	0,7353	0,40075854	0,67545718
( >= .6 )	94,12%	12,00%	45,24%	1,0695	0,4902	0,41147921	0,75739263
( >= .61 )	91,18%	26,00%	52,38%	1,2321	0,3394	0,44613064	0,81849174
( >= .62 )	88,24%	28,00%	52,38%	1,2255	0,4202	0,44480257	0,78458492
( >= .63 )	85,29%	32,00%	53,57%	1,2543	0,4596	0,4505279	0,76893295
( >= .65 )	85,29%	34,00%	54,76%	1,2923	0,4325	0,45792846	0,77952844
( >= .66 )	76,47%	38,00%	53,57%	1,2334	0,6192	0,44637618	0,71185234
( >= .67 )	76,47%	46,00%	58,33%	1,4161	0,5115	0,48071631	0,74940711
( >= .68 )	73,53%	46,00%	57,14%	1,3617	0,5754	0,47093828	0,72665496
( >= .69 )	70,59%	50,00%	58,33%	1,4118	0,5882	0,47995525	0,72227524
( >= .7 )	61,76%	52,00%	55,95%	1,2868	0,7353	0,45684946	0,67534249
( >= .71 )	61,76%	56,00%	58,33%	1,4037	0,6828	0,47850794	0,69137536
( >= .72 )	58,82%	56,00%	57,14%	1,3369	0,7353	0,46635213	0,67535068
( >= .74 )	58,82%	62,00%	60,71%	1,548	0,6641	0,50295203	0,69725687
( >= .75 )	55,88%	66,00%	61,90%	1,6436	0,6684	0,51793193	0,6958957
( >= .76 )	47,06%	72,00%	61,90%	1,6807	0,7353	0,52351548	0,67537434
( >= .77 )	44,12%	74,00%	61,90%	1,6968	0,7552	0,52590906	0,66950477
( >= .78 )	41,18%	74,00%	60,71%	1,5837	0,7949	0,50869129	0,65806221
( >= .8 )	32,35%	76,00%	58,33%	1,348	0,8901	0,46841031	0,63215512
( >= .82 )	23,53%	82,00%	58,33%	1,3072	0,9326	0,46078494	0,621262
( >= .83 )	23,53%	84,00%	59,52%	1,4706	0,9104	0,49015127	0,62691526
( >= .85 )	20,59%	86,00%	59,52%	1,4706	0,9234	0,49016644	0,62358915
( >= .86 )	17,65%	90,00%	60,71%	1,7647	0,915	0,53570492	0,62572466
( >= .87 )	14,71%	92,00%	60,71%	1,8382	0,9271	0,54587028	0,62265175
( >= .88 )	11,76%	94,00%	60,71%	1,9608	0,9387	0,56164896	0,61971104
( >= .9 )	11,76%	96,00%	61,90%	2,9412	0,9191	0,6577587	0,62466002

ANEXO 1: VALORES DE VEROSIMILITUD Y AREA BAJO LA CURVA PARA VALORES DE RESISTENCIA Y RECHAZO.

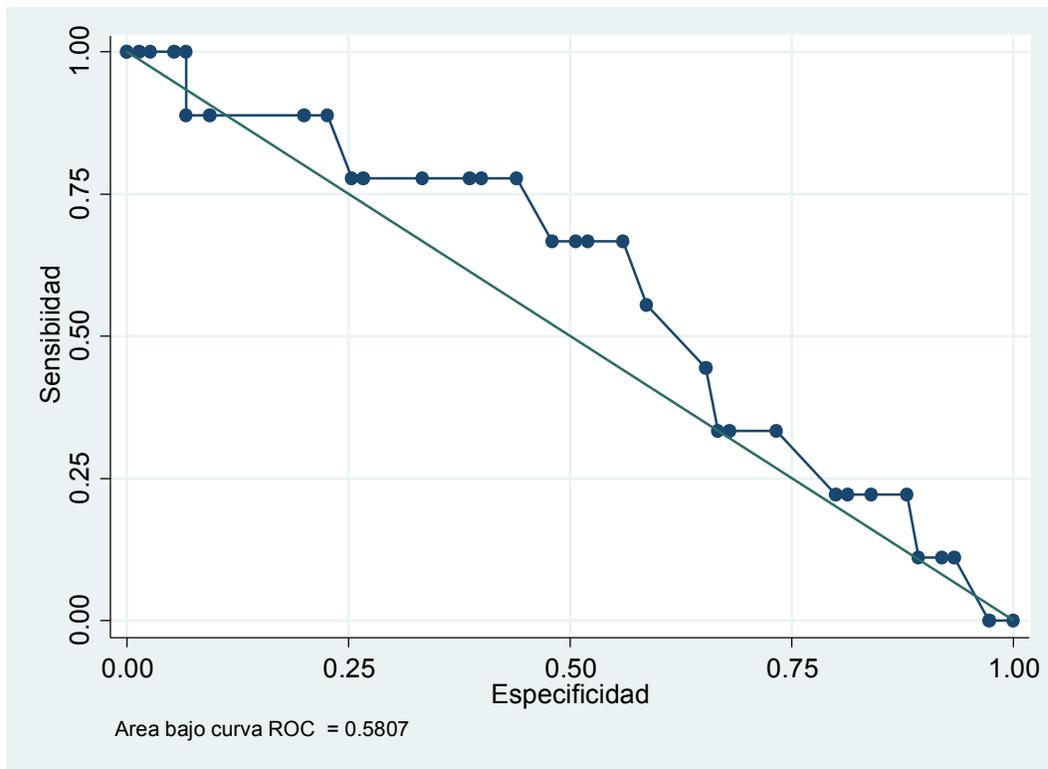
( >= 1 )	2,94%	98,00%	59,52%	1,4706	0,9904	0,49004504	0,60700154
( > 1 )	0,00%	100,00%	59,52%		1	-	0,6047



Correctly							
Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-	VPP	VPN
( >= .35 )	100,00%	0,00%	10,71%	1		0,1047	-
( >= .5 )	100,00%	1,33%	11,90%	1,0135		0,10596174	1
( >= .52 )	100,00%	2,67%	13,10%	1,0274		0,1072641	1
( >= .55 )	100,00%	5,33%	15,48%	1,0563		0,1099466	1
( >= .56 )	100,00%	6,67%	16,67%	1,0714		0,1113494	1
( >= .58 )	88,89%	6,67%	15,48%	0,9524	1,6667	0,10021827	0,83696727
( >= .6 )	88,89%	9,33%	17,86%	0,9804	1,1905	0,10285598	0,87776668
( >= .61 )	88,89%	20,00%	27,38%	1,1111	0,5556	0,11499682	0,93900027
( >= .62 )	88,89%	22,67%	29,76%	1,1494	0,4902	0,11849686	0,9457952
( >= .63 )	77,78%	25,33%	30,95%	1,0417	0,8772	0,10858723	0,90695895
( >= .65 )	77,78%	26,67%	32,14%	1,0606	0,8333	0,11035253	0,91121865
( >= .66 )	77,78%	33,33%	38,10%	1,1667	0,6667	0,12005278	0,92767589
( >= .67 )	77,78%	38,67%	42,86%	1,2681	0,5747	0,1291557	0,93703438
( >= .68 )	77,78%	40,00%	44,05%	1,2963	0,5556	0,13164177	0,93900027
( >= .69 )	77,78%	44,00%	47,62%	1,3889	0,5051	0,13973087	0,94423647
( >= .7 )	66,67%	48,00%	50,00%	1,2821	0,6944	0,1303862	0,92489568
( >= .71 )	66,67%	50,67%	52,38%	1,3514	0,6579	0,13648022	0,92857053
( >= .72 )	66,67%	52,00%	53,57%	1,3889	0,641	0,13973344	0,93027009
( >= .74 )	66,67%	56,00%	57,14%	1,5152	0,5952	0,15052436	0,93492668
( >= .75 )	55,56%	58,67%	58,33%	1,3441	0,7576	0,13585119	0,91862787
( >= .76 )	44,44%	65,33%	63,10%	1,2821	0,8503	0,13035829	0,90954135
( >= .77 )	33,33%	66,67%	63,10%	1	1	0,1047	0,8953
( >= .78 )	33,33%	68,00%	64,29%	1,0417	0,9804	0,1085791	0,89713717
( >= .8 )	33,33%	73,33%	69,05%	1,25	0,9091	0,12751169	0,90389523
( >= .82 )	22,22%	80,00%	73,81%	1,1111	0,9722	0,11498537	0,89790881
( >= .83 )	22,22%	81,33%	75,00%	1,1905	0,9563	0,12217585	0,89941038
( >= .85 )	22,22%	84,00%	77,38%	1,3889	0,9259	0,13971541	0,9022953
( >= .86 )	22,22%	88,00%	80,95%	1,8519	0,8838	0,17799755	0,90632038
( >= .87 )	11,11%	89,33%	80,95%	1,0417	0,995	0,10854886	0,89576195
( >= .88 )	11,11%	92,00%	83,33%	1,3889	0,9662	0,13971541	0,89848
( >= .9 )	11,11%	93,33%	84,52%	1,6667	0,9524	0,16303273	0,89978173

ANEXO 2: VALORES DE VEROSIMILITUD Y AREA BAJO LA CURVA PARA VALORES DE RESISTENCIA Y DISFUNCION.

( >= 1 )	0,00%	97,33%	86,90%	0	1,0274	0	0,8927359
( > 1 )	0,00%	100,00%	89,29%		1 -		0,8953



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, Hipertensión arterial y diabetes Mellitus en Colombia. [https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situación\\_de\\_la\\_Enfermedad\\_Renal\\_Crónica\\_en\\_Colombia\\_2015.pdf](https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situación_de_la_Enfermedad_Renal_Crónica_en_Colombia_2015.pdf)
2. [Semana.com](http://www.semana.com) Colombia crece en donación de órganos. 20/02/2018 10:04:00 <http://www.semana.com/amp/donacion-de-organos-en-colombia/557736>
3. Jiang Y, Villeneuve P, Schaubel D, Mao Y, Rao P, Morrison H. Long term follow up of kidney transplant recipients: comparison of Hospitalization rates to general population Transplantation Research 2013, 2:15 <http://www.transplantationresearch.com/content/2/1/15>
4. Flórez O, Cabrales CC, Pinto JA, Ramírez G, Flórez JA, Capella A, et al. HLA-Matched Donor-Recipient Combinations and Kidney Transplant Probabilities in a Specific Colombian Population. Rev Cienc Salud. 2016;14(2):147-60. doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.01](https://doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.01)
5. Sarah M. Friedewald, MD Vascular and Nonvascular Complications of Renal Transplants: Sonographic Evaluation and Correlation with Other Imaging Modalities, Surgery, and Pathology. J Clin Ultrasound 33:127–139, 2005; Published online in Wiley InterScience ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)). DOI: 10.1002/jcu. 20105
6. Hanssen O. Non-invasive approaches in the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients. Part I. In vivo imaging methods. Clinical Kidney Journal, 2016, 1–9 doi: [10.1093/ckj/sfw062](https://doi.org/10.1093/ckj/sfw062)

7. Jinru Yang. Correlation between ultrasound elastography and renal function after kidney transplantation. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(2): 3211-3217 [www.ijcem.com](http://www.ijcem.com) /ISSN:1940-5901/IJCEM0027100
8. Asis Sharfuddin. Relevant Radiology: Imaging in kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 416–429, 2014. doi: 10.2215/CJN.02960313
9. Brennan D HLA matching and graft survival in kidney transplantation. UpToDate 2018. [https://www.uptodate.com/contents/hla-matching-and-graft-survival-in-kidney-transplantation?search=HLA%20matching%20and%20graft%20survival%20in%20kidney%20transplantation%20daniel%20brennan&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hla-matching-and-graft-survival-in-kidney-transplantation?search=HLA%20matching%20and%20graft%20survival%20in%20kidney%20transplantation%20daniel%20brennan&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
10. Vallejos A. Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictor of graft outcome. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 2511–2516 doi:10.1093/ndt/gfi041.
11. Lopez Hoyoz M. Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal.. Revisión de actualización Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander/España . 12-02-2017
12. Al-Khulaifat S. Evaluation of a Transplanted Kidney by Doppler Ultrasound. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008;19(5):730-736
13. Ruiz JC, Inmunobiología del trasplante. Estudios inmunológicos del donante y receptor del trasplante renal. *Nefrología Al Día*. Publicación en WEB Capitulo 39
14. Lazcano-Ponce E. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud pública de México* / vol.46, no.6, noviembre-diciembre de 2004
15. Leeaphorn N HLA-DQ Mismatching and Kidney Transplant Outcomes,, *Clin J Am Soc Nephrol* 13: ccc–ccc, 2018. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.10860917>

16. Akgu AI Early Assessment of Renal Resistance Index and Long-Term Renal Function in Renal Transplant Recipients, *Renal Failure*, 31:18–24, 2009 DOI: 10.1080/08860220802546347
17. Siskind E. Significance of elevated transplant renal artery velocities in the postoperative renal transplant patient *Clin Transplant* 2013; 27: E157–E160 DOI: 10.1111/ctr.12075
18. Wai H. Lim HLA-DQ Mismatches and Rejection in Kidney Transplant Recipients, *Clin J Am Soc Nephrol* 11: 2016. doi: 10.2215/CJN.11641115
19. Castañeda D Trasplante renal de donante vivo: “una mirada global”, *Urol Colomb.* 2014;23(3):205-213
20. Kolonko A The closer the shield, the higher the score: timing of resistance index measurement and its prognostic impact in kidney transplant recipients, *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 3677–3679 doi: 10.1093/ndt/gfs340
21. Kramann R, Prognostic impact of renal arterial resistance index upon renal allograft survival: the time point matters. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 3958–3963 doi: 10.1093/ndt/gfr772
22. Bruck K. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2015 dec 23; available from [Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26701975](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26701975)
23. Baxter G Ultrasound of Renal Transplantation. *Clinical Radiology* (2001) 56: 802±818 doi:10.1053/crad.2001.0812, available online at <http://www.idealibrary.com>
24. Sharfuddin A Imaging Evaluation of Kidney Transplant Recipients. . *Seminars in Nephrology*, Vol 31, No 3, May 2011, pp 259-271
25. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *A. Transplantation* 2010, 90;68-74

26. Arias-cabrales C. Redondo-pachon. Supervivencia del injerto renal según la categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación. nefrologia 2016;**36(6)**:660–666
27. Radermacher J., Mengel M. The Renal Arterial Resistance Index and Renal Allograft Survival. N Engl J Med 2003;349:115-24.
28. Burgos F, Marcen R. utilidad de la ecografía y el eco–doppler en el trasplante renal. Arch. Esp. Urol., 59, 4 (343-352), 2006
29. Barba J. Zudaire J. ¿Existe un intervalo de tiempo de isquemia fría seguro para el injerto renal? Actas Urol Esp. 2011;**35(8)**:475—480.
30. Gallego E, Ortega A. El tiempo de isquemia fría corto optimiza los resultados de los trasplantes renales efectuados con donantes con criterios expandidos. Nefrología 2009;29(**5**):456-463.
31. Saracino A, Santarsia G Early assessment of renal resistance index after kidney transplant can help predict long-term renal function. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891640#> Nephrol Dial Transplant. 2006 Oct;21(10):2916-20. Epub 2006 Aug 5.