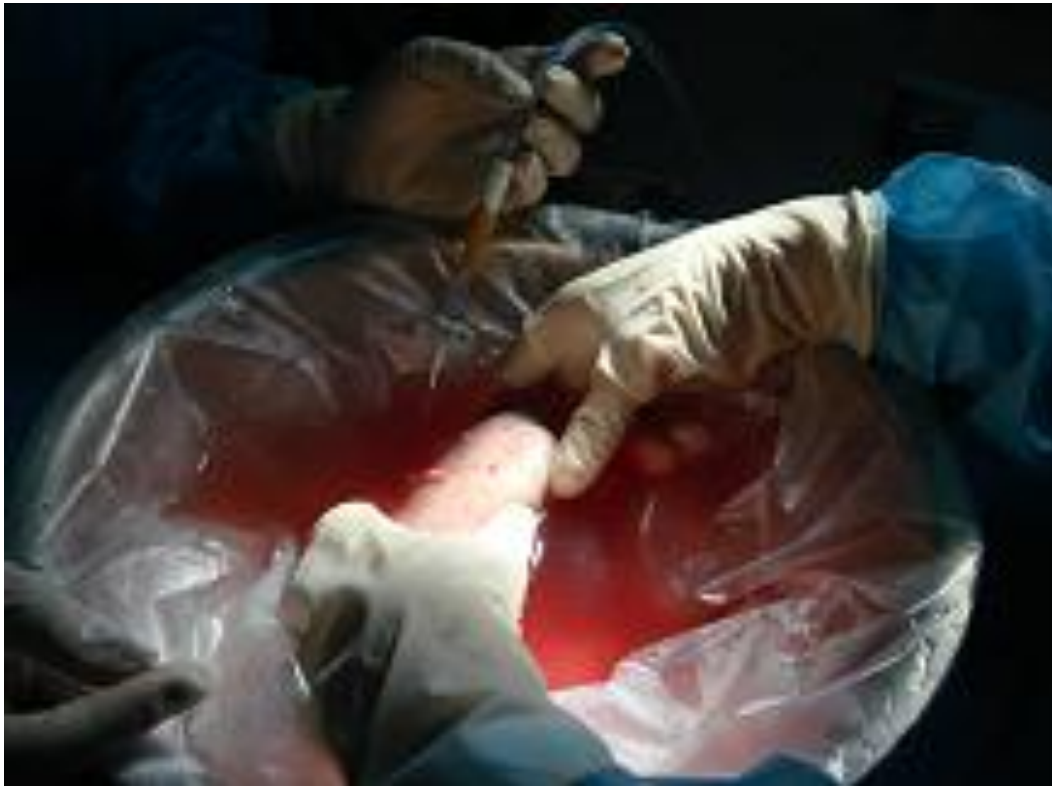


Julio Valdivia Arencibia

TRASPLANTE RENAL CON DONANTE FALLECIDO.

Actualización y nuevas estrategias.

Alexander Mármol Sónora • Daymiris Méndez Felipe



EDITORIAL CIMEQ

Trasplante renal con donante fallecido.

Actualización y nuevas estrategias.

Diseño y Maquetación: Belsis Díaz Rondón

© **Trasplante renal con donante fallecido.**

Actualización y Nuevas estrategias.

Dr. C. Julio Valdivia Arencibia

Dr. Alexander Mármol Sónora

Dra. Daymiris Méndez Felipe

Primera Edición

Referencias Bibliográficas, al final de los Capítulos

© **Sobre la presente edición:**

Editorial CIMEQ.2020

ISBN: 978-959-238-160-05

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, ni en todo ni en parte, en ningún soporte, sin la autorización por escrito de la editorial.

Editorial CIMEQ

Calle 216 y 11-B. Rpto. Siboney, Playa

Aptdo. 6096, La Habana, Cuba

E-mail: bcimeq@infomed.sld.cu

Dedicatoria

A la memoria del Profesor Dr. C. Oscar A. Suarez Savio.



Dr. C. Oscar Antonio Suárez Savio

(La Habana, 24 de febrero de 1935 – La Habana, 30 de mayo de 2013)

Graduado de Doctor en Medicina en 1960, fue especialista en Cirugía general, pionero de los trasplantes renal, pancreático, hepático y pulmonar en nuestro país. Fue miembro de la Comisión Nacional de Trasplante de Órganos y Tejidos, de la Federación Latinoamericana de Láser, Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral y Enteral, Comisión Nacional de Láser, Comisión Nacional de Nutrición, Federación Latinoamericana de Cirugía, Sociedad de Neurociencias de Cuba, Sociedad Iberoamericana de Cirugía, Asociación Médica del Caribe, International Association for Surgical Metabolism and Nutrition, Sociedad Latinoamericana de Láser en Medicina y Cirugía, International Society for Laser Surgery and Medicine, Asociación Rosarina de Láser en Medicina y Cirugía y Asociación Latinoamericana de Cirujanos Endoscopistas. Publicó más de 60 trabajos científicos en revistas nacionales e internacionales. Por sus méritos recibió 29 Ordenes, Condecoraciones y Reconocimientos del Consejo de Estado de la República de Cuba, del Ministerio de las Fuerzas Armadas, Ministerio del Interior, Ministerio de Salud Pública y otras Instituciones.

Autores Principales

JULIO VALDIVIA ARENCIBIA

Doctor en Ciencias Médicas, Especialista I y II grado en Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Jefe del Servicio de Nefrología y del programa de trasplante renal Hospital CIMEQ.

ALEXANDER MARMOL SÓÑORA

Especialista I y II grado Nefrología. Profesor e Investigador Auxiliar. Máster Internacional en Coordinación de Donación y Trasplantes. Máster en Investigaciones relacionadas con Aterosclerosis. Curso postgrado en trasplante renal en el Hospital Necker de Paris, 1999-2000. Centro Coordinador Nacional de Enfermedad Renal Crónica, Diálisis y Trasplante Renal. Instituto de Nefrología. Vicepresidente de la Sociedad Cubana de Nefrología.

DAYMIRIS MENDEZ FELIPE.

Especialista de I y II grado en Nefrología. Máster en Nutrición Pública. Profesor e Investigador Auxiliar. Hospital CIMEQ.

Colectivo de Autores y Colaboradores

Alejandro Areu Regateiro

Especialista I grado en Medicina Interna. II grado en Cuidados Intensivos. Máster en Bioética. Profesor Auxiliar. Hospital Hermanos Ameijeiras.

Alejandro Roque Valdés

Especialista I grado en Medicina Interna. Profesor agregado. Máster en Enfermedades Infecciosas. Hospital CIMEQ.

Alejandro Vázquez Drake

Especialista I grado en Medicina Interna. Diplomado en Cuidados Intensivos. Máster Internacional en Coordinación de Donación y Trasplantes. Funcionario del Departamento de Emergencia y Trasplantes, Dirección Provincial de Salud Pública. La Habana.

Amalio Andrés Matos Montero

Especialista I grado en Nefrología. Profesor Instructor. Hospital Lucia Iñiguez. Holguín.

Amel Alfonso Simón

Especialista II grado en Angiología. Profesor Asistente. Hospital CIMEQ.

Anay Jauma Rojo

Especialista de I grado en Nefrología, Máster en Educación Superior en Ciencias de la Salud. Profesor Asistente. Hospital CIMEQ.

Ángela Rosa Gutiérrez Rojas

Especialista I y II grado en Bioestadística. Profesora e Investigadora Auxiliar. Máster en Bioética. Hospital Hermanos Ameijeiras.

Anselmo Abdo-Cuza

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Miembro Titular Academia de Ciencias de Cuba. Jefe de Servicio de Medicina Intensiva. Hospital CIMEQ.

Antonio Enamorado Casanova

Especialista I y II grado Nefrología. Profesor Auxiliar, Diplomado en Cuidados Intensivos. Funcionario del Departamento de Emergencias y Trasplantes del Ministerio de Salud Pública de Cuba (Jefe de la Organización Nacional de Trasplantes).

Arturo Chang Monteagudo

Especialista I grado MGI y de I y II grado en Inmunología. Profesor e Investigador Auxiliar. Máster en Enfermedades Infecciosas. Vicedirector tecnológico, Instituto de Hematología-Inmunología.

Belsis Díaz Rondón

Doctora en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Hospital CIMEQ.

Berta González Muñoz

Especialista de I grado en Nefrología. Máster en Bioética. Profesor Auxiliar. Máster en Enfermedades Infecciosas. Hospital Hermanos Ameijeiras.

Calixto Machado Curbelo

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista I y II grado en Neurología y Electrofisiología. Profesor e Investigador Titular Instituto Neurología y Neurocirugía. Académico e Investigador de Méritos.

Caridad Pedro Zamora

Licenciada en Enfermería, Máster en Urgencias Médicas. Jefa de Enfermería del Servicio de Nefrología. Hospital CIMEQ.

Carlos Guerrero Díaz

Especialista I y II grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital Hermanos Ameijeiras

Carlos Gutiérrez Gutiérrez

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista I y II grado Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Máster en Educación Médica Superior. Hospital CIMEQ.

Charles Magrans Buch

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Medicina Interna y Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Instituto de Nefrología. Académico.

Consuelo Macías Abrahan

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista I y II grado en Inmunología. Profesor e Investigador Titular. Directora del Instituto de Hematología-Inmunología.

Cristian Leyva De la Torre

Especialista de I y II grado en Medicina Interna y I grado en Nefrología. Profesor Auxiliar e Investigador Agregado. Máster en Farmacoepidemiología. Instituto de Nefrología.

Danay Herrera Vallejera

Especialista I grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital CIMEQ.

Dania Delgado Rivero

Especialista I grado en Anestesiología y Reanimación. Profesora Asistente. Máster en Urgencias Médicas. Hospital CIMEQ.

Dania Piñeiro Pérez

Especialista de I y II grado en Cirugía General. Profesor Asistente. Investigador Auxiliar. Hospital CIMEQ.

David Orret Cruz

Especialista I grado en Cirugía General. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Instituto de Nefrología.

Daymiris Méndez Felipe

Especialista de I y II grado en Nefrología. Máster en Nutrición Pública. Profesor Asistente e Investigador Auxiliar. Hospital CIMEQ.

Delfina Torriente Ofarrill

Especialista I grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Hospital CIMEQ.

Desiree Alonso Pérez

Especialista I grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital CIMEQ.

Diana Durán Casal

Especialista I grado en Pediatría y II grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital Peditrico de Centro Habana.

Digna Noriega García

Licenciada en Enfermería. Jefa de Enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital CIMEQ.

Eduardo Labrada Arjona

Especialista II grado en Cirugía. Profesor Auxiliar. Hospital Peditrico de Centro Habana.

Eduardo Prieto Méndez

Residente de Nefrología. Hospital CIMEQ.

Emilio Cordiés Jackson

Especialista de I y II grado en Urología. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico de Centro Habana.

Emilio Ferrer García

Especialista I grado en MGI y I grado en Nefrología. Hospital Juan Bruno Zayas. Santiago de Cuba.

Ernesto David Cedeño Yera

Especialista de I y II grado en Urología. Profesor Auxiliar. Hospital Hermanos Ameijeiras

Ernesto Delgado Almora

Especialista de I y II grado en Nefrología. Máster en Toxicología. Profesor Auxiliar. Hospital CIMEQ.

Fidel Silveira Díaz

Especialista I grado Nefrología. Profesor Asistente. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Manuel Ascunce Domenech, Camagüey.

Francisco Gómez-Peire

Especialista de I y II grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital CIMEQ.

Francisco Gutiérrez García

Especialista de I y II grado en Bioestadística. Profesor e Investigador Auxiliar. Máster en Bioética. Instituto de Nefrología.

Frank Vázquez Castro

Especialista de I y II grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Máster en Aterosclerosis. Hospital CIMEQ.

Gerardo Borroto Díaz

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista I y II grado en Nefrología. Diplomado en Cuidados Intensivos. Profesor e Investigador Titular. Hospital Hermanos Ameijeiras.

Gionnis Velázquez Blanco

Residente de Nefrología. Diplomado en Cuidados Intensivos en pacientes con SARS/COVID 19. Hospital CIMEQ.

Glenis Madrigal Batista

Especialista de I y II grado en Cirugía General. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada. Vicedirectora Quirúrgica Hospital CIMEQ.

Guillermo Guerra Bustillo

Especialista I y II grado en Nefrología. Máster en Dirección de Salud. Profesor e Investigador Auxiliar. Director del Instituto de Nefrología.

Irma Fernández Madero

Especialista de II grado en Bioestadística, Hospital CIMEQ.

Iván Rodríguez Cortina

Especialista de I grado en MGI. Especialista de I grado en Medicina Interna verticalizado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Hospital CIMEQ.

Janet Domínguez Cordovés

Especialista de I y II grado en Cirugía General. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada. Hospital CIMEQ.

Janete Treto Ramírez

Especialista de I grado en MGI y de I y II grado en Nefrología. Máster en Urgencias Médicas. Profesor asistente. Hospital CIMEQ.

Javier Rivero Ojeda

Especialista de I y II grado en Urología. Profesor Auxiliar. Hospital CIMEQ.

Jorge Luis Leiva Torres

Licenciado en Enfermería. Máster en Urgencia Médica. Jefe de Enfermería del Hospital CIMEQ.

Jorge Miguel Correa Padilla

Especialista I grado en MGI y de I y II grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas. Hospital CIMEQ.

Jorge Pablo Alfonzo Guerra

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Medicina Interna y en Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Instituto de Nefrología. Académico.

Jorge Pérez-Oliva Díaz

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Nefrología. Profesor Titular e Investigador Auxiliar. Instituto de Nefrología. Presidente de la Sociedad Cubana de Nefrología.

José A. Copo Jorge

Especialista de I y II grado en Cirugía General. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Hospital Hermanos Ameijeiras.

José Cirilo Florín Yrabién

Especialista de I y II grado en Pediatría y II grado en Nefrología. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor e Investigador Auxiliar. Hospital Pediátrico de Centro Habana.

José G. Lorenzo Díaz

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Cirugía. Profesor e Investigador Titular. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Lucia Iñiguez. Holguín.

José Roque Nodal Arruebarruena

Especialista de I grado en Medicina Interna y II grado del Cuidados Intensivos. Profesor Asistente. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Gustavo Aldereguía, Cienfuegos.

Juan Castañer Moreno

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Medicina Interna y en Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Instituto de Medicina Militar Luis Díaz Soto.

Juan José Pérez Cuervo

Especialista de I grado en Medicina Interna y II grado del Cuidados Intensivos. Profesor Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Carlos Manuel de Céspedes, Bayamo.

Juliette Suarez-López

Especialista I grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Asistente. Hospital Hermanos Ameijeiras.

Julio César Hernández Perera

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Medicina Interna. Profesor e Investigador Titular. Hospital CIMEQ.

Julio Cesar Serra Rodríguez

Especialista I y II grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar e Investigador Agregado. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Juan Bruno Zayas. Santiago de Cuba.

Julio Díaz Mesa

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Cirugía General. Profesor Titular. Investigador Titular. Hospital CIMEQ.

Karen López González

Especialista de I grado en Anestesiología y Reanimación. Profesora Asistente. Hospital CIMEQ.

Kenia Yusnarkis Valenzuela Aguilera

Especialista de I grado en Gastroenterología. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Hospital CIMEQ.

Lázaro Capote Pereira

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Instituto de Nefrología.

Leonardo Alberto Curbelo Rodríguez

Especialista de I y II grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Manuel Ascunce Domenech. Camagüey.

Lesly Ramos Robaina

Especialista de I y II grado en Medicina Interna. Profesor e Investigador Auxiliar. Máster en Enfermedades Infecciosas. Hospital Hermanos Ameijeiras.

Lianet Noa Fernández

Especialista de I grado en MGI y en Nefrología. Profesor Instructor y Aspirante a Investigador. Instituto de Nefrología.

Lina Castillo Cleger

Licenciada en Enfermería. Hospital CIMEQ.

Lourdes María Pérez Clemente

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Pediatría y Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Hospital Pediátrico de Centro Habana.

Marcia Samada Suárez

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Gastroenterología. Profesora e Investigador Titular. Hospital CIMEQ.

María Alicia Rodríguez Sotolongo.

Especialista de I y II grado en Epidemiología. Profesor Asistente. Máster en Salud Pública. Hospital CIMEQ.

Mariam Gutiérrez Pérez

Especialista de I grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital CIMEQ.

Marilet Muradas Augier

Especialista de I grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor e Investigador Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas. Instituto de Nefrología.

Marlén Mesa González

Especialista de I y II grado en Anestesiología y Reanimación. Profesora e Investigadora Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas. Hospital CIMEQ.

Mayra Herrera Martínez

Licenciada en Enfermería. Máster en Urgencias Médicas. Hospital CIMEQ.

Mercedes Herrera Vilches

Especialista de I y II grado en Nefrología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor e Investigador Auxiliar. Hospital Hermanos Ameijeiras.

Miguel Angel Blanco González

Especialista de I grado en Cardiología. Hospital CIMEQ.

Milagro Hernández Fernández

Especialista de I grado en MGI y II grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Máster Internacional en Coordinación de Donación y Trasplantes. Hospital Arnaldo Milian Castro. Villa Clara.

Mirkey Estrada Castillo

Especialista I grado en MGI y Cirugía. Instituto de Medicina Militar Luis Díaz Soto.

Mónica Iris Reyes Bello

Especialista de II grado en Urología. Hospital CIMEQ

Namibia Espinosa Nodarse

Especialista de I grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Instructor. Hospital CIMEQ.

Nancy Cazorla Artilles

Especialista de I grado en Pediatría y II grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital Pediátrico de Centro Habana

Neyla Santiesteban Collado

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Cirugía. Profesor e Investigador Titular. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Lucia Iñiguez. Holguín.

Nilda Caridad Bejerano Gil

Licenciada en Enfermería. Máster en Infectología. Investigador Agregado. Diplomado en Epidemiología. Hospital CIMEQ.

Norlan Bressler Hernández

Especialista de I grado en Cirugía General. Profesor Instructor. Hospital CIMEQ.

Ofelia Mariela Fernández Ricardo

Especialista de I grado MGI y Nefrología. Profesor Instructor. Hospital Lucía Iñiguez de Holguín.

Olga Hidalgo Sánchez

Especialista de I grado Medicina Interna y II grado en Cuidados Intensivos. Profesor Asistente. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Salud Pública.

Omar López Cruz

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor e Investigador Titular. Hospital CIMEQ.

Oscar Suarez Savio [†]

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Cirugía General. Profesor Titular. Investigador Titular. Hospital CIMEQ.

Osmany Hernández Pérez

Especialista de I y II grado en Nefrología, Profesor Asistente. Hospital Arnaldo Milián Castro. Villa Clara.

Rafael Cruz Abascal

Especialista de I y II grado en Nefrología. Profesor e Investigador Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Arnaldo Milián Castro. Villa Clara.

Rafael Machado-Martínez

Especialista de I grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital CIMEQ.

Raidel Reyes Arencibia,

Especialista de I y II grado en Urología. Máster en longevidad. Profesor e Investigador Auxiliar. Instituto de Nefrología.

Raimundo Blanco Selles

Especialista de I grado en MGI y Cirugía General. Hospital CIMEQ.

Raquel Pérez Campo

Lic. Enfermería. Instituto de Nefrología.

Raúl García Rojas

Especialista de I y II grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital CIMEQ.

Raúl Herrera Valdés

Doctor en Ciencias Médicas. Doctor en Ciencias. Especialista de I y II grado en Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Académico e Investigador de Mérito. Instituto de Nefrología. Jefe del Grupo Nacional de Nefrología.

Raúl Marino Rodríguez Ramos

Especialista de I grado en MGI, Anestesiología y Reanimación. Hospital CIMEQ.

Reginaldo Sarrias Duvergel

Especialista de I grado en Cirugía. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Asistente. Hospital Hermanos Ameijeiras.

Reinaldo Mañalich Comas

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Medicina Interna y Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Instituto de Nefrología. Académico.

René Rodríguez Batista

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Instituto de Medicina Militar Luis Díaz Soto.

Roberto Castellanos Gutiérrez

Especialista de I y II grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar. Director del Hospital CIMEQ.

Roberto Cruz Mayo

Especialista de I y II grado en Urología. Profesor Auxiliar. Hospital Lucía Iñiguez. Holguín.

Roberto Sánchez Tamaky

Especialista de I y II grado en Urología. Profesor Auxiliar. Aspirante a Investigador. Máster en Cirugía Mínimo Acceso. Instituto de Nefrología.

Rosario Travieso Suárez

Especialista de I grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Instructor. Hospital CIMEQ.

Saily Álvarez Díaz

Especialista de I y II grado en Pediatría, Diplomado en Nefrología, Profesor Asistente. Hospital CIMEQ.

Sandra Arencibia Larin

Especialista de I grado en Nefrología. Hospital CIMEQ.

Saúl Molina Alfonso

Especialista de I y II grado en Cirugía. Profesor e Investigador Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas. Instituto de Nefrología.

Sergio Veloz Fernández

Especialista de I grado en MGI y Nefrología. Hospital Juan Bruno Zayas. Santiago de Cuba.

Sheyla Moret Vara

Especialista de I y II grado en Cirugía General. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar, Investigador Agregado. Hospital CIMEQ.

Silvia Fernández-Vega García

Especialista I grado en MGI y Nefrología. Profesor Asistente. Aspirante a Investigador. Máster en Urgencias Médicas. Instituto de Nefrología.

Simeón Antonio Collera Rodríguez

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Cirugía General. Profesor e Investigador Auxiliar. Hospital CIMEQ.

Tania González Fernández

Licenciada en Enfermería. Máster en Urgencias Médicas. Hospital CIMEQ.

Thalía Thaís Gómez Pariente

Residente de Nefrología. Diplomado en Epidemiología del VIH/SIDA. Hospital CIMEQ.

Tomás de Armas Gil

Especialista de I grado en MGI y Nefrología. Profesor Instructor. Instituto de Medicina Militar Luis Díaz Soto.

Yanelis Rodríguez Hernández

Especialista de I grado en MGI y I Nefrología. Profesor Instructor. Hospital Lucia Iñiguez. Holguín.

Yanire Vega Mateo

Especialista de I grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital CIMEQ.

Yanisbell Rodríguez Muñoz

Especialista de I grado en MGI y Nefrología. Exresidente del Hospital CIMEQ.

Yardelis Pérez del Campo

Especialista de I grado en Pediatría y Nefrología. Profesora Asistente. Hospital Pediátrico de Centro Habana.

Yodeisis Peñalver Veliz

Especialista de I grado en MGI y Nefrología. Exresidente del Hospital CIMEQ.

Yureisy Rodríguez Ramírez

Especialista de I grado en MGI y Nefrología. Exresidente del Hospital CIMEQ.

Al lector

El trasplante renal (TR) es la terapia de elección para la mayoría de los pacientes con una enfermedad crónica avanzada, porque mejora la calidad de vida y la supervivencia en relación a la diálisis.

Desde hace muchos años hemos estudiado los factores de riesgo que influyen en la supervivencia del trasplante renal, aspecto que nos ha permitido conocer y valorar mejor los factores que pudieran controlarse para lograr una mejor supervivencia. No tengo dudas en que el TR ofrece una mejor calidad de vida cuando lo comparamos con la hemodiálisis, sin embargo, hay un grupo de pacientes que no logran superar las consecuencias de un TR y observamos un empeoramiento de su calidad de vida. Algunos regresan a la hemodiálisis después de perder la función del injerto.

En cada paciente con enfermedad renal crónica avanzada, hay que optar por la terapéutica inicial más idónea. Para ello hay que valorar las diversas características del paciente de carácter personal, socio laboral, comorbilidad asociada, valoración de beneficios, riesgos, calidad de vida, entre otros, con cada opción terapéutica.

En este dilema nos encontramos todos los que de una u otra una forma nos dedicamos a la trasplantología, no podemos negar esta realidad y esto justifica que el paciente que va a recibir un TR tiene que estar bien informado de las consecuencias y de su futura evolución que depende de un trasplante renal exitoso, del cumplimiento de su régimen terapéutico y de su aceptación de las posibles complicación a las cuales se encontrará expuesto. El paciente que ha vivido en diálisis previo al trasplante, logra generalmente una mayor aceptación porque vivir con diálisis limita mucho al paciente en tantas horas conectado a una máquina y no es comparable a las posibilidades que le permite el TR.

Cuando analizamos la supervivencia en el momento actual podemos lograr mejorarla, pero no todos los pacientes se comportan por igual. Muchos pacientes logran una larga supervivencia en hemodiálisis, la que no hubieran logrado con un TR. Todo esto determinado por la aceptación al procedimiento y la calidad en que ofrecemos el mismo. Esto justifica que debemos seleccionar muy bien al paciente que clasificamos como apto para recibir un trasplante renal. Así se podrá pronosticar quien debe optar por esta

modalidad u otra, lo cual lleva un fuerte trabajo del grupo y con activa participación del paciente. Los factores que más influyen en la supervivencia del injerto son: el grado de compatibilidad HLA (mejor mientras más antígenos entre donante y receptor se compartan), la isquemia fría, las complicaciones quirúrgicas, la enfermedad cardiovascular asociada, la función renal retardada del injerto, el tipo de inmunosupresión, la incidencia de rechazo agudo y el efectuar o no, el trasplante en situación de prediálisis. Los aspectos psicosociales de los pacientes influyen de forma importante en la evolución.

Hemos escrito varios temas relacionados al TR y cómo vivir con diálisis, y a la vez, hemos aprendido que la selección a estas alternativas debe ser muy personificada y donde el trabajo colectivo y multidisciplinario es la clave del éxito.

Con estas premisas es que nos decidimos a presentar este libro con un grupo de temas que nos permita analizar algunos resultados de estas investigaciones y fundamentalmente de nuestra experiencia y la de un grupo de profesionales dedicados a la actividad de TR en nuestro centro y país.

Con este libro, pretendemos actualizar temas vinculados al trasplante además de incorporar nuevas temáticas que resulten de utilidad para continuar incorporando nuevos conocimientos en este tema tan interesante y necesario.

Finalmente quiero expresar nuestro agradecimiento a todos los que han colaborado de forma desinteresada en el libro, al consejo de dirección de nuestro Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, a la Organización Nacional de Trasplante, al Centro Coordinador de trasplante renal, a la Dirección del Instituto de Nefrología, al grupo de trasplante renal de nuestro centro, a los colaboradores de otros centros de trasplante de nuestro país, a los trabajadores del Servicio de Trasplante y Nefrología, a los profesionales que colaboran constantemente en la atención a nuestros pacientes, a los residentes, internos y alumnos que se vinculan a nuestro trabajo y que serán los que en el futuro continúen esta obra, y especialmente a las Dra.C. Belsis Díaz Rondón y a la Lic. Magela Echemendía Hernández por la ayuda en la revisión final y estilo de sus contenidos.

No podemos terminar estas líneas sin hacer un especial reconocimiento a la obra de la Revolución cubana que hace posible realizar estos sueños.

Julio Valdivia Arencibia.

Prólogo

Desde tiempos inmemoriales el hombre soñó con la posibilidad de sustituir órganos enfermos por otros sanos, así quedó recogido en la mitología antigua y documentos religiosos. En la era moderna, tras un período de experimentación animal, se realizó el primer trasplante renal entre humanos, en 1933 por el cirujano ruso Yu Yu Voronoy. En Cuba el primer trasplante renal exitoso se realizó en el Instituto de Nefrología de La Habana el 24 de febrero de 1970.

En la actualidad el trasplante renal es la mejor opción terapéutica para pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica avanzada, y constituye un proceso que sobrepasa la actuación aislada de la Nefrología como especialidad.

El trasplante de órganos es paradigma de trabajo multidisciplinario y organizativo que incluye atención primaria de salud, hospital y sociedad.

En la presente obra el Profesor Julio Valdivia Arencibia, con una experiencia de más de 40 años como participante directo del proceso donación – trasplante en el país, acreedor de un Premio Academia de Ciencias de Cuba y la Orden Carlos J Finlay (entre otros reconocimientos) y autor de dos libros dedicados al trasplante renal, logra reunir a 128 profesionales vinculados al proceder para actualizar y exponer sus experiencias sobre el tema.

En esta oportunidad el Profesor Valdivia Arencibia comparte la autoría con dos profesionales de generaciones más jóvenes quizás como alegoría de necesaria continuidad.

La obra con título **“Trasplante Renal con donante fallecido. Actualización y nuevas estrategias”** está compuesta de 27 capítulos en el que cada autor actualiza y comparte su experiencia personal y de grupo sobre temas variados y complejos relacionados con:

El donante de órganos, pieza clave del proceso donación – trasplante, merece siempre agradecimiento por ser la donación de órganos uno de los actos más nobles y altruistas que puede ofrecer un ser humano. La obra incorpora aspectos relacionados con la

extracción de órganos y el proceso para la distribución y asignación de los mismos basados en leyes de la inmunología.

El propio acto del trasplante, reflejado principalmente en la actuación anestésico-quirúrgica.

El periodo pos trasplante exponiendo la actuación con el receptor de trasplante renal. El texto incluye capítulos relacionados con diversas complicaciones pos trasplante, factores de riesgo para la supervivencia y otros temas de interés en dicho periodo.

Enfatizo, por ser capítulos distintivos de la presente obra, los relacionados con la atención de enfermería al receptor de trasplante renal, trasplante renal en pacientes pediátricos, trasplante simultáneo hepato-renal, trasplante renal en el paciente adulto mayor, pandemia por SARS CoV-2 y sus efectos en los receptores y candidatos de trasplante renal, y el capítulo compuesto por 23 preguntas y respuestas que pueden ilustrar y actualizar a cualquier lector sobre el tema principal de la obra.

Con seguridad la experiencia mostrada en el texto simboliza la escuela cubana de trasplante desde quienes lo soñaron, iniciaron, mantienen su vitalidad y los que la continuarán. De manera particular la comparten profesionales del Instituto de Nefrología, Hospital Pediátrico de Centro Habana, Instituto de Hematología e Inmunología, Organización Nacional de Trasplantes de Cuba y Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.

Los resultados del programa de trasplante renal dependen de la participación conjunta de profesionales sanitarios, del soporte logístico de todos los departamentos de apoyo hospitalario, de los directivos de cada institución y nacionales, así como de la voluntad política de la Dirección del país.

Se debe resaltar la participación de autores del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, institución que en el año 1986 inició el programa de trasplante renal y a partir de 1999 tras reiniciar el programa de trasplante hepático marcó un nuevo hito en la trasplantología en Cuba.

La obra que usted tiene en sus manos servirá como consulta especializada y de material docente para quienes tengan el interés de conocer o consultar sobre la interesante experiencia de sustituir la función renal insuficiente (de forma irreversible) por órganos con función adecuada provenientes de donantes fallecidos, y que a través de protocolos estandarizados se mantienen funcionando en los receptores durante el mayor tiempo posible.

Dr. C. Anselmo Abdo Cuza.

Miembro Titular de la Academia de Ciencias de Cuba.

CONTENIDO

Capítulo 1. El trasplante renal con donante fallecido. Aspectos Generales.	30
Capítulo 2. Papel de la inmunología en el trasplante renal con donante fallecido: nuevos avances.	41
Capítulo 3. Técnicas quirúrgicas en el trasplante renal con donantes fallecidos	65
Capítulo 4. Complicaciones quirúrgicas en el trasplante renal. Experiencia de nuestro grupo quirúrgico.	84
Capítulo 5. Variaciones a la técnica de extracción multiorgánica abdominal en donantes fallecidos a corazón latiente para hígado y riñón.	98
Capítulo 6. Actualización en el manejo de las infecciones en los pacientes trasplantados renales.	127
Capítulo 7. Rechazo agudo y disfunción renal precoz en el trasplante renal	165
Capítulo 8. Hipertensión arterial postrasplante renal.	194
Capítulo 9. Manejo anestésico en el trasplante renal. Nuestra experiencia.	233
Capítulo 10. La Enfermedad Renal Crónica y los métodos de suplencia en las personas mayores.	263
Capítulo 11. Experiencia del trasplante renal en personas mayores. Hospital CIMEQ.	316
Capítulo 12. Infección por el virus de la hepatitis C y enfermedades renales.	326
Capítulo 13. Retrasplante, opción terapéutica necesaria para pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.	343
Capítulo 14. Atención del personal de enfermería en el paciente trasplantado renal.	361
Capítulo 15. Nefropatía crónica de injerto.	383
Capítulo 16. Complicaciones médicas no inmunológicas del trasplante renal.	421
Capítulo 17. Complicaciones del trasplante renal y su repercusión en la supervivencia del órgano y del paciente en el período de	452

postrasplante precoz.	
Capítulo 18. Factores de riesgo para la supervivencia en pacientes con trasplante renal en un periodo de 15 años de evolución.	466
Capítulo 19. Factores de riesgo para la supervivencia en trasplante renal. CIMEQ 2005-2015.	489
Capítulo 20. Influencia del sexo en la supervivencia del trasplante renal. embarazo en pacientes trasplantadas.	525
Capítulo 21. Aplicación de un Protocolo de Estudio en Trasplante Renal con Donante Fallecido. Hospital CIMEQ.	544
Capítulo 22. Trasplante renal en pacientes pediátricos. Actualización y nuevas perspectivas.	585
Capítulo 23. Preguntas y respuestas sobre trasplante renal.	605
Capítulo 24. Trasplante hepatorenal: actualización e indicaciones.	636
Capítulo 25. Pandemia por SARS-CoV-2: efectos en receptores y candidatos de trasplante renal.	654
Capítulo 26. Resultados del programa de TR en el CIMEQ 1986-2020. Nuevas perspectivas para su desarrollo.	666
Capítulo 27. Algunas consideraciones sobre supervivencia y resultados del programa de trasplante renal cubano con donante fallecido.	694
GLOSARIO DE SIGLAS	720

EL TRASPLANTE RENAL CON DONANTE FALLECIDO. ASPECTOS GENERALES.

Julio Valdivia Arencibia

Introducción

El trasplante renal (TR) se ha convertido en el tratamiento de elección de la enfermedad renal crónica terminal. Un trasplante exitoso, comparado con la diálisis, ofrece una mejor calidad de vida a un costo total menor. La sobrevida a un año de los pacientes sometidos a TR alcanza del 90 al 95%, y la del injerto del 80 al 85%.

La sobrevida a los cinco años para TR de donante fallecido (DF) y de donante vivo (DV) relacionado es de 66% y 79%, respectivamente. La vida media proyectada para todos los pacientes sometidos a trasplante DF que sobreviven al primer año es de alrededor de ocho años, para los receptores de trasplante de DV relacionado, de entre 13 a 26 años, dependiendo de la compatibilidad HLA.

Un hecho que ha contribuido a aumentar el número de trasplantes es el empleo de riñones provenientes de donantes de criterio expandido (DCE). Estos riñones se definen como aquellos que presentan un riesgo de fallo $\geq 1,7$ veces que un donante ideal. Incluyen cualquier donante de ≥ 60 años de edad y donantes entre 50 y 59 años con al menos dos de los siguientes caracteres: creatinina serical $> 1,5$ mg/dl, historia de hipertensión, o muerte por un accidente cerebrovascular. Es materia de debate cuales deben ser los candidatos preferidos para recibir un riñón proveniente de un DCE.

Progresivamente se viene utilizando los TR a receptores de mayor edad, digamos pacientes de más de 65 años, sin embargo, el manejo de estos pacientes tiene sus particularidades. Estos pacientes generalmente presentan mayores complicaciones asociadas a comorbilidades y a la inmunosupresión utilizada y puede hacer más complejo y prologado el periodo postquirúrgico.

El tratamiento de la ERC avanzada debe ser unitario e integral en cuanto a las diversas opciones de diálisis y TR. En cada paciente debe optarse por la terapia más idónea, eso depende de las características personales de los pacientes, la morbilidad asociada, los factores de riesgo y la calidad de vida, entre otros.

Por otra parte, con el TR con éxito, se mejora la calidad de vida del paciente evitando las restricciones de la diálisis y las dietas rigurosas, es más económico y se puede alcanzar mejor supervivencia comparada con los métodos dialíticos. Este procedimiento que tantas ventajas ofrece para el enfermo renal está limitado por la disponibilidad de riñones existiendo una demanda creciente de pacientes en listas de espera para recibir un TR.

La demostrada superioridad del TR ha provocado un incremento en su indicación. En la actualidad existen muy pocas contraindicaciones absolutas. Dos de los factores más importantes a tener presente para la aceptación de los pacientes en listas de espera son la edad y las enfermedades asociadas, fundamentalmente las cardiovasculares, hepáticas, pulmonares o del sistema nervioso central.

Existen grupos de trasplante que valoran la posibilidad del implante en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en ausencia de replicación viral, ausencia de infección o neoplasias, lo que hace poco tiempo era una contraindicación absoluta.

Para incorporar un paciente en lista de espera para TR es muy importante estudiar al enfermo de forma precoz cuando el filtrado glomerular se encuentra alrededor de 15 mililitros por minutos, esto permitirá realizar el TR anticipado, aspecto que ha demostrado mejor supervivencia. Esta evaluación inicial se hace siguiendo los pasos de un protocolo prequirúrgico que incluye la historia clínica completa, exámenes de laboratorio clínico y pruebas de imágenes, valoración urológica y vascular e información al paciente. Esta información debe ser exhaustiva advirtiendo los riesgos quirúrgicos y complicaciones, la necesidad de una inmunosupresión que puede implicar riesgos de infecciones, entre otras y la eventualidad del retorno a la diálisis en caso de perder el implante. El paciente que no cumpla con los requisitos de aptitud planteados

en este protocolo no puede ser trasplantado hasta tanto no se solucionen las situaciones que lo hacen no apto.

Una vez que el paciente es incorporado a la lista de espera para el TR con un programa de selección, se analiza el grado de compatibilidad ABO, HLA y el Cross Match (prueba cruzada). También se valoran entre otros aspectos la edad, el grado de sensibilización, si se trata de un primero o segundo trasplante y siempre se da prioridad a los niños. Se tiene en consideración, además, si el donante cumple los criterios de DCE, que, aunque su supervivencia puede ser menor, hay grupos de pacientes en los cuales los resultados esperados son mejores que mantenerlos en diálisis.

Los resultados de la supervivencia del TR están muy condicionados al grado de compatibilidad HLA, la isquemia fría, la función retardada del injerto, la inmunosupresión utilizada, la incidencia de rechazo agudo y el trasplante en etapa predialítica. Por otra parte, el TR precisa de cirujanos competentes, con experiencia en este campo; generalmente se realiza el implante heterotópico con anastomosis de los vasos renales a los iliacos y del uréter a la vejiga, situándose el injerto en fosa iliaca derecha o izquierda y raramente en fosa lumbar izquierda (ortotópico).

El postrasplante renal inmediato requiere de un seguimiento estricto y vigilancia de las posibles complicaciones precoces, por lo que debe mantenerse en unidades de cuidados especiales. Estos pacientes que recibieron un trasplante de un DF tienen de un 25 a 50% de posibilidades de presentar disfunción inicial del injerto secundario a una necrosis tubular aguda (NTA), complicación que es más frecuente en aquellos que durante el acto operatorio presentaron inestabilidad hemodinámica o en los que el tiempo de isquemia fría o de suturas fue prolongado.

En ausencia de función inicial en las primeras horas no puede olvidarse descartar procesos obstructivos de vías urinarias o vasculares. La persistencia de la oliguria en la segunda semana postrasplante obliga a pensar en un posible rechazo agudo o nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, en este caso la biopsia renal debe ser evaluada. Durante toda la evolución del paciente trasplantado hay que evaluar estrechamente

para diagnosticar de forma temprana muchas complicaciones que pueden presentarse y que del diagnóstico oportuno y rápido depende en gran medida su solución y recuperación, evitando la pérdida del implante.

En esta fase inicial se presentan infecciones de la herida quirúrgica, sangrados, trombosis arterial o venosa, hipertensión arterial, coronariopatías. Posteriormente pueden aparecer los linfocitos, los rechazos, las fístulas urinarias, nefrotoxicidad, trastornos metabólicos (diabetes mellitus, aumento del ácido úrico, hepatopatías, úlceras gastroduodenales, entre otras). La nefropatía crónica del injerto (NCI) y las recurrencias de nefropatías se evidencian generalmente en etapas tardías.

Un tema que abordaremos en este libro por su importancia es la NCI, entidad caracterizada clínicamente por hipertensión arterial, proteinuria, deterioro progresivo de la función renal e histológicamente por lesiones vasculares con hialinosis arteriolar con estrechamiento de la luz vascular, glomeruloesclerosis, atrofia tubulares y fibrosis intersticial y que lo lleva a una progresiva pérdida de la función del injerto. Lo anterior se ha vinculado a factores inmunológicos como los antecedentes de rechazo, a los inhibidores de los anticalcineurínicos, el tiempo de isquemia fría, la función retardada del injerto, la recidiva de la enfermedad de base y algunos factores no inmunológicos como la edad, la hiperlipidemia, hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el virus de la hepatitis C y la hiperfiltración glomerular.

Un aspecto muy importante vinculado al TR es la inmunosupresión necesaria en todo el transcurso del trasplante mientras dura la función del mismo y que tiene como objetivo controlar la respuesta inmune del receptor contra el injerto y evitar la presencia de los rechazos.

Los inmunosupresores han sido un aspecto muy desarrollado en los últimos años y aún no se ha conseguido el fármaco ideal, pero se ha avanzado en lograr medicamentos más potentes y específicos que en sus combinaciones y con la individualización a cada paciente mejorarán la supervivencia y un mayor perfil de seguridad. Esta inmunosupresión inicial llamada de inducción debe ser más potente. La presencia del

rechazo agudo (RA) nos lleva a la necesidad de frenar rápidamente esa agresión inmunológica y a utilizar una inmunosupresión más potente transitoriamente utilizando corticosteroides a altas dosis por vía intravenosa u oral, así como anticuerpos monoclonales o policlonales, entre otras alternativas.

A la terapia de inducción le continúa la terapia inmunosupresora de mantenimiento donde se utilizan los corticosteroides, los inhibidores de los anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus), inhibidores de la síntesis de nucleótidos (azatioprina, micofenolatos), inhibidores de la señal específica para la interleucina 2 (sirolimus o everolimus). Todos estos inmunosupresores deben utilizarse de forma individualizada adaptadas a las características clínicas y el riesgo inmunológico.

La elección en la inmunosupresión dependerá además de la experiencia y posibilidades de cada centro. La terapia de mantenimiento tiene como objetivo conseguir una supervivencia del injerto a largo plazo y una buena calidad de vida del receptor, afrontar el RA y la NCI. Debe ajustarse teniendo en cuenta la progresión del daño renal, la morbimortalidad cardiovascular, las enfermedades metabólicas, óseas, las infecciones, el riesgo de desarrollar tumores. Por tanto, hay que disminuir las dosis de estos medicamentos inmunosupresores hasta alcanzar un perfil de seguridad.

Los factores de riesgo asociados al trasplante deben ser igualmente abordados para lograr una adecuada supervivencia, por lo que a la terapia inmunosupresora van asociadas otras conductas terapéuticas. En todos los años de seguimiento de un trasplante hay que tener presente todos los factores de riesgo que influyen en la supervivencia del paciente y del implante. Algunos de ellos muchas veces existen antes del trasplante, tales como el factor edad, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la enfermedad cardiovascular (ECV), el tiempo prolongado en métodos dialíticos, las hepatopatías y otros aparecen asociados al proceso en sí del trasplante y a la inmunosupresión tales como la incompatibilidad donante- receptor, los riñones procedentes de DCE, la NTA, la función retardada del injerto.

Sin dudas la presencia de RA ensombrece enormemente la sobrevida a largo plazo. Otros factores pronósticos de supervivencia son aquellos relacionados con la terapia inmunosupresora. Entre ellos toman vital importancia los factores de riesgo cardiovasculares tales como dislipidemias, hiperglicemias, HTA que dan al traste no solo con la función del implante sino también con la vida del paciente siendo la ECV una de las principales causas de muerte del enfermo trasplantado renal.

Teniendo en cuenta lo señalado, resulta vital durante la atención de estos enfermos, tener un enfoque de riesgo en el seguimiento postrasplante y encaminarlo a la prevención, detección y tratamiento precoz de estos factores pronósticos que influyen indudablemente a mediano o largo plazo en la vida media del riñón y del individuo.

No podemos olvidar que un trasplantado debe ser considerado como un paciente con ERC pues puede progresar a la ERCA y retornar a la diálisis, así como ser candidato a un retrasplante. Esto lleva a que en determinadas ocasiones en la evolución del paciente debemos tratar la presencia de otras morbilidades y preparar al paciente para un retorno a la diálisis o para un retrasplante, debiéndose elegir el momento adecuado para estas acciones.

Está demostrado que es más conveniente en muchos de estos pacientes el retrasplante anticipado evitando someterlo a los riesgos que pueden sumarle el tratamiento dialítico, así como en relación a su calidad de vida. Igualmente es imprescindible el pesquisaje y detección precoz de cualquier tipo de neoplasia, especialmente de piel, linfomas, cáncer de colon rectal, frecuentes en ellos debido al estado de inmunosupresión crónica al cual están sometidos.

En relación a las infecciones, más presentes en el postrasplante inmediato, se utilizan antibióticos profilácticos para evitar sepsis bacterianas, virales, micóticas, y ante una infección ya establecida es muy importante su diagnóstico y tratamiento específico.

Los problemas óseos son frecuentes en pacientes que reciben TR, el uso prolongado de esteroides induce a pérdida de la masa ósea y facilita las fracturas, también puede

producirse necrosis avascular preferentemente a nivel de la cabeza femoral, siendo muy importante su diagnóstico precoz.

Los resultados alcanzados en el TR son muy alentadores, la supervivencia del aloinjerto mejoró después de la era de la ciclosporina al comienzo del año 1980 hasta un 80-90% al año y la vida media del implante mejoró en el TR con DF a 13 años. Las principales causas de pérdida del injerto son la muerte del paciente con riñón funcionante, el RA, la NCI y la recurrencia de la enfermedad de base.

El libro ***Trasplante Renal con Donante Fallecido. Actualización y Nuevas estrategias***, aborda temas vinculados a las estrategias que se deben realizar para lograr una mejor supervivencia del TR con DF, abordar los factores de riesgo que influyen en su evolución y otros aspectos relacionados a esta compleja y apasionante actividad que nos ha motivado durante tantos años.

Referencias Bibliográficas:

1. Arias Rodríguez M, González Cotorruelo J. Resultados del trasplante renal. Supervivencia del paciente y del injerto. En: Ortega F, Arias M, Campistol GM, Matesanz R, Morales JM. Trasplante renal. Madrid: Edición Panamericana; 2007. 238 -242.
2. Breitenfeldt MK, Rasenack J, Bertholf H, Olschewki M, Schroff J, Strey C, et al. Impact of hepatitis B and C on Graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. ClinTransplant 2002; 16: 130-136.
3. Delgado Almora E, Gutiérrez Gutiérrez C, Valdivia Arencibia J, Méndez Felipe D, Treto Ramírez J. Infección por citomegalovirus en el trasplante renal. Revista Investigaciones Medicoquirúrgicas 2007; 1(9): 58.28
4. Fabrizi F, Martín P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. Am J Transplant 2005; 5(6): 1452-61

5. Gill JS, Landsberg D, Johnson N, Levin A. Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric Kidney transplantation. *J AM SocNephrol* 2005; 16: 808-816.
6. González Posada, Hernández Marrero D, Rufino Hernández M, Morbilidad y mortalidad cardiovascular tras el trasplante renal. En: Ortega F, Arias M. Campistol GM, Matesanz R, Morales JM. *Trasplante renal*. Madrid: Edición Panamericana; 2007. 186-193.
7. Gutiérrez del Pozo R. Reri Cusí L, Alcaraz Asensio A. Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal. En: Ortega F, Arias M, Campistol GM, Matesanz R, Morales JM. *Trasplante renal*. Madrid: Edición Panamericana; 2007. 117-127.
8. Méndez Felipe D, Gutiérrez Gutiérrez C, Castellanos Gutiérrez R, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E. Infecciones en pacientes trasplantados renales. *Revista InvestigacionesMedicoquirúrgicas* 2007; 1(9): 60.
9. Martín P, Erraste P. *Trasplante renal*. *AnSist. SanitNavar*. 2006; 29 (2): 79-91.
10. Pérez Clemente L, Gutiérrez Gutiérrez C, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Florín Yabrién J. Infecciones asociadas al trasplante renal con donante vivo en niños. *Revista Investigaciones Medicoquirúrgicas* 2007; 1(9): 60.
11. Valdivia J, Mármol A. Factores de riesgo de supervivencia en pacientes con ERC y métodos sustitutivos. En Valdivia Arencibia: *Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección*. Editora digital Ediciones Centinela 2018. pp. 47-71. ISBN: 978-959-7243-49-6.
12. Mármol A, Valdivia J. *Prevención de la nefropatía crónica del trasplante renal*. Libro. *Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección*. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela 2018. pp. 257-82. ISBN: 978-959-7243-49-6.

13. Mármol A, Enamorado A, Hidalgo O, Gutiérrez F, Leyva C, Borroto G, Valdivia J, Florín J, Hernández M, Curbelo L, Matos A, Serra J, Chang A. Trasplante renal con donante cadáver, 2015-2018, Cuba. Rev Mexicana de Tx 2019; 8 (supl 1). S 171. ISSN: 2007-6800. www.medigraphic.org.mx.
14. Tebé CC, Arcos E, Comas J, Espallargues M, Pons JMV, Díaz JM. et al. Atlas de variaciones sistemáticas en el tratamiento sustitutivo renal en Cataluña (2002-2012). Nefrología (Madr.) [Internet]. 2017 Abr [citado 2019 aug 10] ; 37(2): 164-171. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo>.
15. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. American Journal of Kidney Diseases [Internet]. Marzo de 2018. [citado 14 de septiembre de 2019]; 71(3):A7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com>.
16. Pinter J, Hanson C, Chapman J, Wong G, Craig J, Schell J, Tong A. Perspectives of Older Kidney Transplant Recipients on Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol (2017). 12: 443–453.
17. Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, et al. Enfermedad renal crónica y dislipidemia. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis [Internet]. enero de 2017 [citado 11 de mayo de 2019]; 29(1):22-35. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214916816301012>
18. O'Hare Am, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age Affects Outcomes in Chronic Kidney Disease. JASN [Internet]. octubre de 2007 [citado 14 de septiembre de 2019]; 18(10):2758-65. Disponible en: <http://www.jasn.org>.
19. Mezzano A S, Aros E C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. Rev Méd Chile [Internet]. marzo de 2005 [citado 10 de junio de 2019]; 133(3).
20. Mármol A, Gutiérrez F, Pérez de Prado J, Robinson D, Pérez A, Alfonso J. Supervivencia del trasplante renal primario, estudio comparativo de tres quinquenios. Instituto de Nefrología, 1994-2008. Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012.

21. Li Y, Jin Y, Kapke A, Pearson J, Saran R, Port FK, et al. Explaining trends and variation in timing of dialysis initiation in the United States: Medicine [Internet]. Mayo de 2017 [citado 14 de septiembre de 2019]; 96(20):e6911.
22. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplements. [Internet]. 2013 Jan 1 [citado 23 de agosto de 2019]; 3(1):1-150.
23. Landrove-Rodríguez O, Morejón-Giraldoni A, Venero-Fernández S, Suárez-Medina R, Almaguer-López M, Pallarols-Mariño E, et al. Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2018 [citado 11 de junio de 2019]; 1-8.
24. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. Clinical Kidney Journal [Internet]. 26 de febrero de 2019 [citado 14 de agosto de 2019].
25. Gonzalez-Bedat MC, Rosa-Diez G, Ferreira A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. Nefrología Latinoamericana [Internet]. enero de 2017 [citado 14 de septiembre de 2019]; 14(1):12-21.
26. Foote C, Kotwal S, Gallagher M, Cass A, Brown M, Jardine M. Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis: Survival with dialysis or supportive care. Nephrology [Internet]. marzo de 2016 [citado 7 de abril de 2019]; 21(3):241-53. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/nep.12586>
27. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System website. <https://nccd.cdc.gov/CKD>. citado 7 de Enero, 2019
28. Berger JR, Jaikaransingh V, Hedayati SS. End-Stage Kidney Disease in the Elderly: Approach to Dialysis Initiation, Choosing Modality, and Predicting Outcomes. Advances in Chronic Kidney Disease [Internet]. enero de 2016 [citado 14 de septiembre de 2019]; 23(1):36-43.

29. Barón AM, García-Peña ÁA, García PK, Salazar E, Blanco CA, Betancur MC, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes postrasplante renal. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. enero de 2018 [citado 14 de septiembre de 2019]; 25(1):13-8.
30. Mármol A, Herrera R, Moreno D y Alfonzo J. Extracción e implante renal en Cuba. *TraspProc*. Vol 28, No. 6, 3358. dic. 1996.
31. Mármol A, Robinson D, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonzo J. Supervivencia del trasplante renal en tres quinquenios, Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”, 1994 al 2008. *Memorias Cuba Salud 2012, FRATEROS 2012*, pag 4950-65. ISBN 978-959-212-811-8.
32. Mármol A, Arce S, Valdivia J, Trujillo Y. Papel de la inmunología en el trasplante renal con donante fallecido. *Libro trasplante renal con donante fallecido, estrategias para su desarrollo 2013*, Editorial CIMEQ. Capítulo 8.p. 121-142. ISBN: 978-959-238-151-3.
33. Mármol A, Valdivia J y Enamorado A. Factores de riesgo de supervivencia en pacientes con ERC y métodos sustitutivos. *Libro. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección*. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela 2018. pp. 47-71. ISBN: 978-959-7243-49-6.
34. Mármol A, Valdivia J y Enamorado A. Prevención de la Nefropatía crónica del trasplante renal. *Libro. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección*. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela 2018 .pp. 257-82. ISBN: 978-959-7243-49-6.
35. Martínez-Mier G, Ávila-Pardo S, Irigoyen-Castillo A, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-López L, Varela-Pérez V. Análisis de la supervivencia a 10 años de trasplante renal en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz. Vol. 5, Núm. 3 Septiembre-Diciembre 2016.pp 113-119
36. Herrera R, Almaguer M, Chipi J., Pérez-Oliva J, Landrove O y Marmol A. Prevalence and incidence of chronic kidneys disease in Cuba. *Clinical Nephrology*. 2019. DOI 10.5414/CNP92S111

PAPEL DE LA INMUNOLOGÍA EN EL TRASPLANTE RENAL CON DONANTES FALLECIDOS: NUEVOS AVANCES.

Arturo Chang Monteagudo

Introducción a la inmunología del trasplante

De forma general, los descubrimientos científico técnicos están ocurriendo en las últimas décadas a un ritmo exponencial y aplicándose en la práctica cada vez con mayor prontitud. En particular, la trasplantología se ha estado apropiando rápidamente de los avances médicos en beneficio de los pacientes.

Sin embargo, es un reto para los profesionales de la salud mantenerse actualizados en medio de una avalancha de tecnologías novedosas. La mejor forma de comprender los conocimientos más recientes es siguiendo la evolución de los descubrimientos y adquiriendo una base sólida de lo que se considera “ciencia constituida”.

En este capítulo se guiará al lector para que se apropie de los nuevos avances de la inmunología en el trasplante renal con donantes fallecidos, desde una perspectiva histórica y con el basamento de las insustituibles las leyes que rigen los trasplantes.

El sistema inmunitario y los trasplantes

La trasplantología es una rama de las ciencias biomédicas con un alto componente interdisciplinario. Inicialmente, la cirugía jugó un papel preponderante que se evidenció con la creación de técnicas que permitieron realizar, por ejemplo, injertos de piel o complejas anastomosis de vasos sanguíneos. Posteriormente, la inmunología fue la especialidad que aportó los elementos esenciales para lograr el verdadero éxito de los trasplantes.

Gracias a la inmunología, se comprendieron las causas y los mecanismos del rechazo y se pusieron en práctica estrategias para la sobrevivencia de los injertos. Por si fuera

poco, más tarde surgieron los inmunosupresores, que permitieron disminuir las respuestas inmunitarias, aunque al costo de provocar infecciones oportunistas.

Aún no se ha cumplido la verdadera promesa de la inmunología para el verdadero éxito de los trasplantes, que es lograr la tolerancia. No se trata de alcanzar una simple ausencia de la actividad efectora como en la inmunosupresión, sino un tipo de respuesta inmunitaria con especificidad y memoria, que permitiría la aceptación de un injerto específico, manteniendo la inmunocompetencia contra el resto de los agentes “agresores”.

Por otra parte, los estudios en función de lograr que no se rechazaran los trasplantes, trajeron aparejado un descubrimiento de vital importancia para la inmunología: el sistema principal de histocompatibilidad. Incluso este nombre, que encierra una singular belleza histórica y que ha resistido el paso de los años, no ofrece al neófito la más mínima información sobre su rol biológico.

Los inmunógenos del donante que se reconocen de forma primaria como extraños por parte del receptor, son realmente componentes esenciales del sistema inmunitario. Su verdadera función no es la de impedir los trasplantes, sino la presentación de péptidos antigénicos a los linfocitos T, cuyo receptor no puede reconocer de forma nativa a los antígenos.

Conceptos básicos de la inmuno-trasplantología

El locus génico que codifica las moléculas que median el rechazo se conoce como sistema principal de histocompatibilidad o MHC, por su denominación en inglés como “*major histocompatibility complex*”. Los productos de estos genes, son los antígenos leucocitarios humanos, conocidos universalmente como HLA, de igual forma, porque cuando se describieron en la superficie de los leucocitos humanos se nombraron en lengua inglesa “*human leukocyte antigens*”.

En la literatura médica se suelen intercambiar los términos HLA y MHC, llamándose MHC a los antígenos y HLA al *locus* génico. Independiente de la nomenclatura, que

incluye los términos “leucocitos” e “histocompatibilidad”, las moléculas MHC Clase I se expresan en la superficie de todas las células nucleadas y las MHC Clase II, solo se presentan constitutivamente en las células presentadoras de antígenos.

Existen otros términos específicos de la inmuno-trasplatólogía que pueden crear confusiones, comenzando por el propio concepto de trasplante. Este, es un proceso en el que se transfiere un injerto compuesto por células, tejidos u órganos entre individuos diferentes o al mismo individuo, a localizaciones anatómicas idénticas o no.

Se considera que se ha realizado un trasplante, incluso cuando sólo se transfieren células, como es el caso del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El punto clave está en que lo que se tome del donante tiene que ser un injerto, es decir que se “suelde” con el receptor.

Entonces, la transfusión, proceso en el que también se transfieren células sanguíneas circulantes, plasma u otros hemocomponentes, no es un trasplante, porque el proceder no tiene como objetivo que estos elementos perduren largo tiempo en el receptor, sino suplir temporalmente una función.

Por lo tanto, no se consideran trasplantes algunos eventos alósenesibilizantes, como las ya citadas transfusiones, los embarazos e incluso las relaciones sexuales, aunque todos ellos puedan conllevar a la producción de efectores de las respuestas inmunitarias en el receptor debido al contacto con individuos de la misma especie genéticamente diferentes.

Entonces, desde el punto de vista conceptual, el moderno trasplante de microbiota fecal es verdaderamente un trasplante, porque las bacterias que se transfieren de un individuo a otro a través de las heces fecales constituyen un injerto; pero no debe denominarse “trasplante de heces fecales”, como tampoco es correcto llamar “de médula ósea” al “trasplante de células progenitoras hematopoyéticas”.

Cuando el injerto se sitúa en la misma localización de donde fue tomado, se habla de un trasplante ortotópico y cuando la localización es diferente, sería heterotópico. Por lo

tanto, el trasplante renal es un trasplante heterotópico, a diferencia del cardíaco, que es ortotópico.

Para terminar de esclarecer algunos términos confusos, cuando el injerto se transfiere al mismo donante, se denomina “autotrasplante” o “trasplante autólogo”; entre individuos genéticamente idénticos, “trasplantes ingénico”; entre individuos genéticamente diferentes de la misma especie, “alotrasplante” o “trasplante alogénico”; y entre especies diferentes, “xenotrasplante” o “trasplante xenogénico”.

Inmunopatogenia del rechazo

Los mecanismos inmunológicos que se presentan en este capítulo se han simplificado al mínimo con fines didácticos, pero la verdadera dinámica del rechazo lleva implícita toda la complejidad del sistema inmunitario, que cuenta con alto número de actores interconectados, muchas veces redundantes y con efectos pleiotrópicos.

El reconocimiento por parte de las células presentadoras de antígenos de los patrones moleculares asociados a lesión que se producen por la isquemia, ocurre a través de receptores para el reconocimiento del patrón que están presentes en la mayoría de los tipos celulares, y en particular, en las células dendríticas.

Esos receptores están conectados a vías intracelulares de transducción de señales que dan lugar a una mayor expresión en las citadas células presentadoras de antígenos de coestimuladores como CD80, CD86, CD278 y CD252, necesarios para la activación de los linfocitos T cooperadores. De esta forma, el daño isquémico que reconoce la inmunidad innata modular las ramas humoral y celular de las respuestas adaptativas.

Los productos de los genes relacionados a cadenas MHC clase I o MIC, del inglés *MHC class I chain-related genes*, especialmente los antígenos MICA, son una de las moléculas que se expresan en las células como una señal temprana de peligro debido al trauma quirúrgico y a la isquemia.

La sobreexpresión de antígenos MICA puede llevar al rechazo mediado por anticuerpos anti-MICA que activan el complemento y por un incremento de la citotoxicidad debido a la estimulación del receptor NKG2D en los linfocitos citolíticos naturales, llamados en inglés *natural killer* o NK, y en los linfocitos T CD8+, tanto $\alpha\beta$ como $\gamma\delta$.

Por otra parte, los linfocitos NK desempeñan un papel fundamental en la activación de las respuestas inmunitarias a los injertos alogénicos principalmente por sus receptores de linfocitos NK similares a las inmunoglobulinas o KIR, por su denominación en inglés como *killer-cell immunoglobulin-like receptors*. El polimorfismo de KIR y sus ligandos HLA puede ser un factor de susceptibilidad genética a la aloreactividad NK de pacientes con rechazo agudo de aloinjerto renal.

Para el reconocimiento del MHC alogénico, las células presentadoras de antígenos del receptor, insertan fragmentos procesados del MHC del donante en el contexto de una molécula de MHC propia, lo cual se conoce como presentación antigénica indirecta. Este proceso es similar al que ocurriría frente a un virus o una bacteria, solo que en este caso el inmunógeno es el MHC alogénico y no un fragmento de microorganismo.

Sin embargo, la presentación indirecta no puede explicar la lisis por parte de las células T del tejido injertado, las cuales en su fase efectora deberían reconocer el péptido antigénico constituido por el MHC del donante, en el contexto de una molécula MHC propia del receptor; y obviamente en el riñón trasplantado, las células no expresan constitutivamente el MHC del receptor.

La lisis celular del injerto parte del mecanismo de presentación antigénica directa, en la que múltiples clones de linfocitos T reconocen “directamente” al MHC alogénico en una célula presentadora de antígenos del donante. Esto tiene lugar por una reacción cruzada, porque los linfocitos, que están restringidos por el MHC propio más un péptido extraño, pueden activarse por el MHC alogénico más un péptido cualquiera.

Normalmente los individuos no tienen clones de células T que reconozcan con alta afinidad el MHC propio, porque se eliminan en la etapa de maduración en el timo por

un proceso de selección negativa. Pero este proceso no previene que existan múltiples clones de células T que sí reconocen el MHC alogénico con alta afinidad.

Los linfocitos T CD4+ secretan citocinas que provocan inflamación, lo cual se puede explicar por la presentación indirecta y los T CD8+ se diferencian en citolíticos y atacan las células del órgano, que como se dijo anteriormente, es el resultado de la presentación directa.

Las células B *naïves* reconocen el MHC alogénico y lo procesan y presentan a los linfocitos T cooperadores, previamente activados por una célula dendrítica. Los linfocitos B también se diferencian en células plasmáticas que secretan los anticuerpos que reconocen los aloantígenos en el órgano y activan el sistema de complemento.

También ocurre una vinculación entre el rechazo humoral y el celular a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, que se conoce como ADCC por el término en inglés *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, en la cual los aloanticuerpos específicos de donante pudieran “reclutar” a los linfocitos NK.

En el rechazo hiperagudo, los anticuerpos preformados reconocen aloantígenos del donante. Los anticuerpos IgM naturales dirigidos contra antígenos glúcidos del sistema ABO, y los IgG, contra antígenos HLA, provocan activación del complemento con lesión endotelial, agregación de plaquetas, inflamación y trombosis que conduce a la oclusión vascular.

En el rechazo agudo humoral ocurre este mismo mecanismo inmunopatogénico, con la diferencia de que los anticuerpos se sintetizan “*de novo*” como respuesta al injerto. Cuando el rechazo es mediado por la rama celular de la inmunidad, ocurre lesión directa a las células del parénquima, liberación de citocinas e inflamación intersticial.

El rechazo crónico se caracteriza por una inflamación en la pared vascular, con proliferación de la célula muscular lisa de la íntima y finalmente oclusión vascular. Este tipo de rechazo, como los anteriores, se diagnostica por las evidencias anatómicas en las que juega un papel fundamental la biopsia renal.

Actualmente se utilizan los criterios de la clasificación Banff, que ofrecen la ventaja de un correlato patogénico y pronóstico, que sustituye el criterio temporal de hiperagudo, agudo y crónico; nomenclatura que se mantiene por una razón histórica y didáctica en los libros de texto, pero que en la era de la inmunosupresión no guarda una verdadera relación con el tiempo transcurrido.

Estrategias de histocompatibilidad y medicina de precisión

Como la prevención es más importante que la curación, es primordial evitar las causas que llevan al fallo irreversible de la función renal. Cuando no es posible lograrlo y se hace necesario acudir a un trasplante, entonces comienza a jugar un papel preponderante la prevención del rechazo; y este es precisamente el papel fundamental de la histocompatibilidad.

De forma resumida, las principales estrategias pretrasplante para disminuir en la práctica la inmunogenicidad de los injertos renales con donantes fallecidos son la reducción del tiempo de isquemia y la compatibilización según grupos sanguíneos y HLA, teniendo en cuenta los aloanticuerpos contra esos dos sistemas antigénicos.

Todo ello constituye ejemplo de lo que se conoce como “medicina de precisión”, que es un campo de la medicina que tiene en cuenta las diferencias individuales en los genes, los microbiomas, los ambientes, la historia familiar y los estilos de vida, para crear estrategias diagnósticas y terapéuticas hechas a la medida de cada paciente: en este caso, aplicar el mejor tratamiento para un paciente con ERCA, que es trasplantarle un riñón compatible.

Tiempo de isquemia

El tiempo de isquemia de un órgano determina en gran medida la ocurrencia y la gravedad del rechazo, porque la muerte de las células del injerto estimula las respuestas inmunitarias innatas. Como se explicó anteriormente, las células dañadas expresan o liberan moléculas que representan señales de peligro.

El reconocimiento del daño desencadenará un grupo de mecanismos que conllevarán a la producción anticuerpos por parte de las células B y activación de la función citolítica de las T. El resultado final será el rechazo inmunológico al órgano trasplantado, provocado en primera instancia por la prolongación del tiempo de isquemia.

Grupos sanguíneos

La primera prueba de histocompatibilidad que debe hacerse es sumamente importante y presenta una sencillez relativa: la tipificación de los grupos sanguíneos ABO. Esta es probablemente estrategia de medicina de precisión más antigua en histocompatibilidad, que se aplica mucho antes de que se acuñara este término.

La expresión de los antígenos del sistema de grupos sanguíneos ABO, no está limitada a los glóbulos rojos. Estos también aparecen en la superficie de otras células del organismo, incluyendo el parénquima renal. Como los individuos desarrollan anticuerpos naturales con los antígenos A o B que no expresen, ante un trasplante ABO incompatible, el receptor presentaría un rechazo hiperagudo mediado anticuerpos IgM preformados.

La técnica debe ejecutarse en tubos o preferiblemente con analizador automatizado que evite errores de manipulación de la muestra y de los datos, con comprobación del grupo serológico ABO y resolución de incongruencias si las hubiera, utilizando la biología molecular si fuera necesario.

Los sistemas de distribución de órganos deberían tener en cuenta que los riñones se asignen en isogrupo y no por histocompatibilidad. Como un órgano de un donante O lo podría recibir a cualquier receptor independientemente de su grupo sanguíneo ABO, entonces los receptores O en ocasiones se ven desfavorecidos prolongándose su tiempo de espera en diálisis por causa de un “drenaje” de órganos hacia receptores A, B o AB.

Aunque no interfiere en los trasplantes renales, es importante también la tipificación del antígeno RhD, con prueba de débil D a los casos supuestamente negativos, porque los

pacientes con ERCA tributarios a recibir un órgano son receptores potenciales de transfusiones, y así se evita dar sangre RhD positiva a una persona con expresión disminuida del antígeno D, con la consiguiente alosensibilización y posibilidad futura de una reacción hemolítica postransfusional.

Otros sistemas de grupos sanguíneos son relevantes no solo para la transfusión, sino para patogenia de las enfermedades renales y del rechazo de los trasplantes, aunque no se tipifican de forma habitual. Por ejemplo, los individuos de fenotipo Colton nulo son aparentemente sanos, aunque muestran reducción de la permeabilidad osmótica y reducción de la concentración de la orina.

El grupo sanguíneo Kidd es en realidad un transportador de urea a través de los hematíes fuera de la médula renal; Duffy es un receptor de quimiocinas en células del endotelio vascular y epiteliales de los túbulos renales; y Diego, es un transportador de aniones que cumple una función necesaria para la eliminación del CO₂ de los tejidos y para mantener el pH en el riñón.

Además de la tipificación de los antígenos de los principales grupos sanguíneos, es importante la detección y caracterización de anticuerpos contra los eritrocitos, ya sea unido a los mismos o presentes en el suero de los pacientes. Una de las aplicaciones más utilizadas para el trasplante con DF es la citada determinación del grupo serológico ABO, que se debe realizar para corroborar el grupo celular y prevenir el rechazo hiperagudo.

La prueba de antiglobulina directa mediante la técnica de Coombs demuestra la presencia de las inmunoglobulinas del tipo IgG y el componente C3dg del complemento opsonizando la membrana de los hematíes. Esto es importante para precisar reacciones transfusionales hemolíticas, autoanticuerpos y anticuerpos contra fármacos, que son causas de anemia en los receptores de trasplante renal, y que puede malinterpretarse como originada por la enfermedad de base.

La prueba de antiglobulina indirecta permite la detección e identificación de anticuerpos contra eritrocitos en el suero del paciente. Esta técnica es sumamente útil para hacer la

fenotipificación de grupos sanguíneos, ejecutar las pruebas de compatibilidad pretransfusional, identificar aloanticuerpos y evitar el rechazo hiperagudo en los trasplantes ABO incompatibles.

En la actualidad es usual que se realicen trasplantes renales con donante vivo ABO incompatibles, para lo cual se realiza un protocolo de desensibilización previo, que disminuye los anticuerpos anti-A y anti-B. Para ello se necesita de un laboratorio de inmunohematología que pueda cuantificar dichas isohemaglutinas con precisión y exactitud. Sin embargo, no se utilizan donantes fallecidos ABO incompatibles por razones prácticas.

Antígenos y genes HLA

Cuando alrededor de los años 70 del siglo pasado se comenzó a determinar la compatibilidad entre el donante y su receptor mediante la tipificación del sistema HLA, se utilizaron anticuerpos policlonales como reactivos de detección y un método conocido como “linfocitotoxicidad dependiente de complemento” o CDC, por su término en inglés “*complement-dependent cytotoxicity*”.

En varios pozos de una microplaca, se incuban los linfocitos del sujeto a tipificar con diferentes sueros previamente caracterizados que contengan anticuerpos contra un antígeno HLA dado. Si ocurre una reacción de reconocimiento positiva, esta se revela por la lisis de los linfocitos debido a la activación de complemento de conejo por la vía clásica. Para visualizar la reacción se agrega un colorante vital fluorescente que tiñe las células vivas de verde y las muertas de rojo y se utiliza un microscopio invertido de fluorescencia con contraste de fase.

Este método serológico tiene sus limitaciones, porque hay antígenos HLA estructuralmente similares difíciles de diferenciar y que forman un grupo de reacción cruzada. Con el desarrollo de la biología molecular este método serológico se fue sustituyendo paulatinamente por el análisis del ADN.

Los métodos de tipificación HLA por biología molecular que brindan una información equivalente a la de los serológicos se denominan “de baja resolución”. Por otra parte, los que ofrecen un mayor nivel de detalles y permiten agrupar los alelos que codifican solo aquellas moléculas HLA con el mismo sitio de unión al antígeno, se conocen como “de alta resolución”.

El primer método de biología molecular que se utilizó con una verdadera utilidad práctica se conoce como PCR-SSP por su designación en inglés como “*polimerasechainreaction–specificsequenceprimers*”, que en español significa “reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de secuencia”; y que se basa en la amplificación selectiva de los genes HLA, los cuales se verifican en una etapa pos-PCR mediante una electroforesis de ácidos nucleicos.

La PCR-SSP es útil en las tipificaciones HLA de baja resolución de los donantes renales vivos o fallecidos es y sus receptores, y en la mayoría de los estudios familiares para el trasplante relacionado de células progenitoras hematopoyéticas sin embargo, con esta metodología puede demorar varios días un resultado en alta resolución para los trasplantes hematológicos no relacionados.

Actualmente existe otro sistema de tipificación HLA basado en oligonucleótidos específicos de secuencia o SSO, del inglés “*sequence-specificoligonucleotides*”, los cuales se hibridan de forma complementaria con el ADN humano previamente amplificado por PCR.

Las tipificaciones HLA por PCR-SSO se interpretan en un fluoro-analizador multiparamétrico Luminex, el cual se describirá más adelante en este capítulo. Son más rápidas que las que se realizan por PCR-SSP y cuando los *loci* HLA-A-B-C-DRB1-DQB1/A1 se expresan en baja resolución pueden incluirse hasta 19 pacientes simultáneos en una placa de 96 pozos, a diferencia de la PCR-SSP que requiere de 96 pozos o más para un solo individuo.

La metodología PCR-SSO es muy útil para el estudio inicial del HLA a los receptores de trasplante renal con DF. En teoría, también pudiera emplearse para los donantes,

pero en la práctica, la mayoría los centros continúan utilizando con este fin el PCR-SSP, porque tiene menor tendencia a los fallos.

Las tipificaciones mediante la secuenciación del ADN en sistemas tipo Sanger SBT, por su denominación en inglés como *Sangerbasedtyping*, permiten identificar el orden de las bases nitrogenadas dentro de la región del genoma en que están codificados los antígenos HLA. Esta metodología devuelve los resultados en alta resolución de forma intrínseca y se considera el método de referencia en la tipificación HLA.

La verdadera revolución en el campo de la tipificación HLA ha llegado en los últimos años con el avance de los sistemas secuenciación de próxima generación o NGS, que viene del inglés: *Next Generation Sequencing*. Esta metodología se basa en una secuenciación masiva y paralela del ADN, y en programas bioinformáticos especializados que determinan el resultado final por comparación con las bases de datos de alelos preestablecidas.

Aunque los equipos de NGS tienen un precio elevado, el costo por cada determinación es mínimo. Algunos estuches para NGS permiten tipificar en el mismo pozo de reacción el HLA de 96 pacientes e incluso pueden alcanzar las 300 muestras simultáneas, más la determinación de otros genes como ABO, que son de interés por su impacto en el resultado de los trasplantes.

Los grandes avances tecnológicos en el campo de la biología molecular ya no ocurren en décadas, sino en meses; incluso, cuando se publique el presente libro, pudieran estar disponibles otros métodos revolucionarios aplicables también a la tipificación HLA, como el sistema basado en nanoporos MinION.

MinION es un dispositivo portable que pesa solo 90 g y se conecta a una computadora por un puerto USB 3.0. Puede secuenciar en tiempo real segmentos de ácidos nucleicos de gran longitud sin necesidad de amplificación previa de la molécula, y su atractivo radica en la portabilidad, en el bajo costo por base nitrogenada secuenciada y en la rapidez con que se obtiene el resultado.

Pero más allá de la metodología que se utilice para la tipificación HLA, se encuentra la importancia de este sistema para la reducción de la inmunogenicidad del órgano y evitar el rechazo del trasplante renal con DF. Como se determinó que el HLA mediaba la sobrevida de los injertos, los sistemas de distribución de órganos se basaron primariamente en emparejar donantes y receptores con la mayor coincidencia de antígenos.

Aunque algunos estudios recientes limitados por el tiempo y la cantidad de receptores, han demostrado que cuando se utilizan los inmunosupresores de última generación las compatibilidades HLA no se relacionan con la supervivencia, aún las grandes series y estudios multicéntricos evidencian que a menor incompatibilidad HLA, mayor es la sobrevida de los pacientes cuando los riñones provienen de donantes fallecidos.

En cambio, en los trasplantes renales con donantes vivos, excepto en los que la pareja es HLA idéntica, el número de compatibilidades no está relacionado con un mejor resultado. Esto se debe probablemente a que el tiempo de isquemia es tan corto, que no se activan los receptores de reconocimiento del patrón.

Actualmente el término “trasplante incompatible”, no se refiere a las parejas en que no existen compatibilidades HLA, sino a aquellas en que el receptor presenta anticuerpos anti-HLA contra los antígenos del donante. Por lo tanto, estos anticuerpos son el único impedimento relativo para la realización de un trasplante.

Pruebas cruzadas por CDC

El primer método efectivo para determinar los anticuerpos anti-HLA específicos contra el donante, conocidos como DSA por su término en inglés “*donor specific antibodies*”, lo desarrolló Paul Terasaki en la década del sesenta del siglo pasado, mediante la optimización de la técnica de CDC, que ya se mencionó anteriormente cuando se abordó la tipificación serológica del HLA.

A diferencia de la tipificación HLA, en la que se enfrentan los linfocitos del sujeto a tipificar con distintos sueros que contienen anticuerpos anti-HLA previamente

caracterizados, en este caso, se incubaba el suero un receptor con linfocitos del donante. Una reacción positiva significa que hay DSA y se contraindica el trasplante de esa pareja. Esta variante del CDC se conoce como prueba cruzada o *cross match*, en inglés.

Aunque aún se considera una “prueba de la verdad” o “*goldstandard*”, como suele decirse en inglés, la técnica CDC tiene baja sensibilidad para detectar los anticuerpos anti-HLA del tipo DSA, evidenciada por rechazos hiperagudos con pruebas cruzadas negativas. Por otra parte, también son frecuentes los falsos positivos debido fundamentalmente a la detección de anticuerpos IgM anti-HLA, irrelevantes en la inmunopatogenia del rechazo hiperagudo.

Para intentar minimizar los falsos negativos del método se puede agregar una antiglobulina humana para que active el complemento, en vez de los propios anticuerpos anti-HLA del paciente. En el caso de los falsos positivos, se recomienda tratar el suero con ditiotritol, sustancia que rompe los enlaces del pentámero de IgM anti-HLA e imposibilita que este isotipo active el complemento en el ensayo.

Por las limitaciones de la CDC, se introdujeron otras metodologías como el análisis de inmunoadsorción ligado a enzima o ELISA, denominado de esta forma por el término en inglés “*enzyme-linked immunosorbent assay*”. ELISA tiene una mayor sensibilidad para las pruebas cruzadas, pero que aún es insuficiente para detectar niveles bajos de anticuerpos que pudieran provocar rechazos hiperagudos.

Pruebas cruzadas por citometría de flujo

Muchos centros han pasado directamente de la CDC a las pruebas cruzadas por citometría de flujo, que se conocen en inglés como “*flow cytometry cross match*” o FCXM; generalmente manteniendo las dos técnicas de forma paralela. Ocurre que la FCXM tiene tan alta sensibilidad para detectar DSA, que en ocasiones una reacción positiva no correlacionaría con rechazo hiperagudo, aunque es indicador de mal pronóstico.

En una FCXM se incubaba el suero del receptor con linfocitos del donante al igual que en la CDC, pero en este caso el revelado de la reacción se hace agregando un conjugado de anti-IgG humana con un fluorocromo, y luego analizando las células en un citómetro de flujo.

La positividad de la prueba está dada por el desplazamiento de canales de la mediana de la fluorescencia que emite el conjugado con respecto a un suero control negativo. Desafortunadamente, no existe un nivel de corte universal para esta prueba y cada laboratorio tiene que fijar su umbral.

Las principales federaciones de inmunogenéticas norman que para los estudios de donante vivo es obligatorio hacer FCXM. En los estudios para los trasplantes con DF, aún algunos centros de primer nivel mantienen solo la CDC, pero contando con la identificación y caracterización previa de los anticuerpos anti-HLA en cada receptor, metodología que se abordará más adelante.

Para determinar si las pruebas cruzadas son positivas a linfocitos T o B con la técnica de CDC, se hace una separación inmunomagnética de esas células. Con la citometría de flujo se pueden utilizar linfocitos totales, porque la discriminación entre las dos poblaciones se logra mediante anticuerpos anti-CD3 y anti-CD19 con diferentes fluorocromos conjugados.

La importancia de precisar a qué célula es positiva la prueba cruzada radica en determinar si el receptor tiene anticuerpos contra el HLA Clase I, Clase II o ambos. Para obtener esa valiosa información se debe partir de que los linfocitos T solo expresan HLA Clase I y los B, HLA Clase I y II.

El pensamiento lógico derivado de esta regularidad sería que la prueba cruzada debería ser positiva a T y a B si un paciente tuviera anticuerpos anti-HLA Clase I; y solo a B, si presentara anti-Clase II. Sin embargo, por la complejidad del sistema inmunológico, esos razonamientos no son del todo correctos.

La interpretación más precisa en el caso de que haya negatividad a T y positividad a B, es que deben existir anticuerpos predominantemente anti-Clase I. Esta paradoja aparente se explica porque el desplazamiento de los canales de fluorescencia se detecta en las células B con títulos más bajos de anticuerpos.

Por otra parte, en una prueba negativa a T y débil positiva a B, la mayor probabilidad es que se estén detectando anticuerpos anti-Clase I débiles o anti-Clase II. Una doble positividad se debería a la presencia de anti-Clase I fuertes o a la combinación de anti-Clase I y anti-Clase II.

Cuando la prueba cruzada es positiva a T y negativa a B, indica que se están detectando anticuerpos no-HLA; y finalmente, si doblemente negativa, debe pensarse que existen anticuerpos no-HLA o anti-HLA a títulos indetectables por el método.

Detección de anticuerpos anti-HLA y PRA por CDC

En otra aplicación del CDC, se agregan en cada pozo de la microplaca de Terasaki los linfocitos de un voluntario sano diferente, seleccionándose individuos que representen el HLA poblacional. Cuando se enfrenta el suero del mismo receptor con todos esos “donantes”, se puede calcular el porcentaje de pruebas cruzadas positivas, lo cual se conoce como porcentaje de “anticuerpos reactivos contra panel” o PRA, por las siglas en inglés “*panel reactive antibodies*”.

El valor del PRA se interpreta como la probabilidad de que un receptor tenga una prueba cruzada positiva, dado un donante aleatorio de su población. Cuando el receptor presente anticuerpos contra un antígeno de alta incidencia como el HLA-A*02, su PRA será más elevado que cuando tenga anticuerpos contra uno de baja incidencia que estará menos representado en el panel.

Entonces, el PRA se puede utilizar para clasificar a los pacientes según su porcentaje de aloinmunización y priorizar en las distribuciones de órganos a los hiperinmunizados cuando tengan una prueba cruzada negativa, independientemente de las

compatibilidades HLA, debido a que la probabilidad de que encuentre otro donante compatible es muy baja.

Aun con un PRA alto se puede trasplantar, siempre y cuando la prueba cruzada sea negativa. En este caso, aunque el paciente tenga anticuerpos contra un elevado porcentaje de los antígenos HLA que se expresan en la población, no presentaría DSA. Los hiperinmunizados tienen un peor pronóstico, pero la sobrevida si se trasplanta siempre es mayor que si permanecen bajo técnicas dialíticas.

La determinación del PRA por CDC arroja valores dependientes de la composición del panel, haciendo que varíen los resultados entre un laboratorio y otro. Como el método además tiene de fondo el problema de la baja sensibilidad, esta aplicación de la CDC también se sustituyó por el ELISA, que a su vez dio paso rápidamente a la metodología xMAP[®] con porfluoro analizador multiparamétrico tipo Luminex.

Detección de anticuerpos anti-HLA y cPRA por Luminex

La metodología xMAP[®] consiste en 100 microesferas que se separan por citometría de flujo y que se detectan de forma independiente según su fluorescencia intrínseca porque presentan diferentes graduaciones de colores. Cada una de estas microesferas puede recubrirse con diferentes tipos de moléculas, que a su vez se unen con el analito que desea detectarse. Dicha unión se verifica mediante un conjugado que pueda reconocer el analito en cuestión y emitir una señal fluorescente específica.

Una computadora ayuda a determinar qué analitos están presentes en la muestra gracias a un programa informático que tiene en su base de datos el tipo de recubrimiento de cada microesfera. Por otra parte, la mediana de la intensidad de la fluorescencia o MFI, que emite el conjugado para cada grupo de microesferas similares es un indicador indirecto de la concentración del analito.

La plataforma Luminex es al trasplante renal, lo que en su momento fue la CDC: una metodología que permite hacer tipificaciones HLA, estudio de anticuerpos anti-HLA con

%PRA, y pruebas cruzadas. Sin embargo, de estas tres determinaciones, su punto fuerte y casi insustituible es el estudio de anticuerpos anti-HLA.

Para la identificación y caracterización de los anticuerpos anti-HLA la primera prueba que debe hacerse por Luminex es el cribado mediante el ensayo comercial que se conoce como LMX, y que permite conocer si el paciente presenta o no estos aloanticuerpos.

El LMX se basa en enfrentar suero del receptor con microesferas que están recubiertas de decenas de los antígenos HLA más relevantes. Posteriormente el Luminex separa las microesferas por citometría de flujo y detecta si existen anticuerpos IgG del paciente, unidos a las mismas. Estos anticuerpos se revelan por un conjugado anti-IgG humana más ficoeritrina, sustancia que emite fluorescencia al ser excitada por una luz láser.

A los receptores positivos al cribado se les hace una segunda prueba para determinar contra qué antígenos HLA están dirigidos sus aloanticuerpos. Uno de los métodos, denominado “antígeno aislado”, se basa en incubar el suero del receptor con microesferas recubiertas, cada una, con un antígeno HLA diferente, producido por ingeniería genética. Como en los casos anteriores la presencia de los anticuerpos se revela mediante un conjugado y el análisis informático.

Como se dijo previamente, cantidad de fotones que emite el fluorocromo del conjugado, es directamente proporcional a la concentración de los anticuerpos que presenta el paciente, por lo que la citada MFI, es un indicador de cuánto anticuerpo está presente en la muestra.

Como el Luminex es una plataforma ampliamente distribuida en los principales centros de trasplantes, las MFI son comparables entre un laboratorio y otro. Sin embargo, por razones económicas, muchos centros solo hacen esta identificación de especificidades una vez al año, manteniendo la CDC para los estudios de sensibilización más frecuentes.

Para ser precisos, la relación entre el título de anticuerpos y la intensidad de fluorescencia no es lineal; por lo que dicho ensayo no se considera cuantitativo, sino que cualitativo y a lo sumo semicuantitativo. Hay pacientes con elevados MFI que no desarrollan rechazo agudo mediado por anticuerpos y viceversa.

No obstante, desde el punto de vista clínico, es de importancia conocer las MFI los anticuerpos DSA y si estas disminuyen o aumentan cuando se diluye el suero del paciente. Para el lector no experto en métodos de laboratorio pudiera resultar paradójico que diluyendo el suero, pudieran aumentar las MFI, pero la explicación es que cuando hay exceso de anticuerpos, el método puede no cuantificar correctamente y se evidencia lo que se conoce como “efecto prozona”.

La determinación de las especificidades de los anticuerpos permite elegir donantes fallecidos que no presenten los antígenos HLA contra los cuales un receptor presente DSA, estrategia que se conoce como prueba cruzada virtual. Entonces, en un operativo de trasplante solo se lleva a la prueba cruzada por CDC o por citometría, a los pacientes con dicha prueba cruzada virtual negativa.

La información sobre las especificidades de los aloanticuerpos también permite calcular el PRA, lo que se conoce como cPRA o PRA calculado. El cPRA no se determina haciendo múltiples pruebas cruzadas en las que se incuban los anticuerpos del receptor con el HLA de los linfocitos de donantes voluntarios. En su lugar, se “enfrentan” en una computadora mediante una prueba cruzada virtual las especificidades de dichos anticuerpos con el HLA de un estudio inmunogenético previo de la población general.

Como se dijo anteriormente, valor de PRA elevado significa que el paciente tiene una alta probabilidad de tener una prueba cruzada positiva. Sin embargo, como el cPRA se basa en los antígenos inaceptables para el receptor y se evitan los donantes que los incluyan, cuando se asigna un órgano a un paciente con un cPRA elevado, habrá una alta probabilidad de que la prueba cruzada sea negativa.

Mediante la tecnología xMAP®-Luminex también está disponible una prueba denominada ID, en la que a las microesferas Luminex se les une el HLA Clase I y II de diferentes donantes. Como el HLA de cada uno de ellos es conocido, teóricamente se pueden determinar los antígenos para los cuales un receptor tiene anticuerpos y calcular el porcentaje PRA.

Sin embargo, cuando el receptor tiene un PRA elevado, es virtualmente imposible determinar las especificidades, debido a que cuando la reactividad es contra un elevado número de microesferas, léase donantes, no se pueden determinar los antígenos. Este método es más económico, pero el LSA es más preciso y útil en los pacientes hiperinmunizados.

Otras aplicaciones de la tecnología xMAP®- Luminex en el trasplante renal

En la llamada prueba cruzada DSA se solubilizan los antígenos HLA de los linfocitos del donante y se adhieren a microesferas Luminex para posteriormente incubarlas con el suero del receptor. Este inmunoensayo no sustituye la citometría de flujo, pero en el postrasplante es más económico que el método de antígeno aislado para el estudio de los anticuerpos DSA.

Las microesferas con el lisado se pueden congelar para hacer pruebas cruzadas postrasplante, sin que se requiera viabilidad celular. Teóricamente se pueden hacer hasta 91 ensayos al mismo tiempo y los resultados son similares a los clásicos desplazamientos de canales de la citometría de flujo.

La tradicional prueba CDC supuestamente permitía determinar el efecto “lítico” debido a la activación del complemento por los anticuerpos anti-HLA. En cambio, los inmunoensayos por citometría de flujo no tienen en cuenta si los anticuerpos IgG fijan complemento.

Para salvar esta limitación, existe una prueba denominada “Detección de C3d”, que detecta los anticuerpos anti-HLA capaces de unirse al sistema de complemento. La fijación del C3d no se asocia con una mayor probabilidad de fallo del injerto, pero

cuando se diagnostica un rechazo agudo mediado por anticuerpos, la prueba positiva se correlaciona con el riesgo de pérdida del órgano trasplantado.

Mediante Luminex también se pueden identificar con una sensibilidad equivalente a la de la citometría de flujo los anticuerpos contra la mayoría de los antígenos MICA conocidos. LSA-MIC es una prueba que la mayoría de los laboratorios aún no aplican rutinariamente, pero que puede aportar un elemento más para precisar las causas del fallo del injerto, porque los anticuerpos anti-MICA, cuando se presentan de forma independiente, tienen una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia del riñón que se trasplanta.

La plataforma Luminex tiene disponible estuches para la tipificación molecular de los genes KIR y por supuesto, de sus ligandos HLA. En la inmunopatogenia del rechazo renal es muy probable que juegue un papel importante la señalización a través los receptores de los linfocitos citolíticos naturales NK, pero en la práctica clínica actual del trasplante renal esta tecnología no se utiliza de forma rutinaria.

Estudios postrasplante

La biopsia renal continúa siendo el estudio fundamental para el diagnóstico del rechazo, especialmente utilizando la última revisión de la clasificación de Banff. La inmunología también le ha ofrecido a la anatomía patológica herramientas para potenciar la observación al microscopio de los tejidos, como por ejemplo, las técnicas de inmunohistoquímica o de inmunofluorescencia.

Gracias a la utilización de anticuerpos monoclonales conjugados con enzimas o con fluorocromos, es posible visualizar si en las células del injerto hay depositado el componente C4d del complemento o cualquier otra molécula que correlacione con un tipo específico de daño.

Sin embargo, la biopsia es un proceder invasivo y generalmente se diagnostica el daño cuando este ya se ha producido. Entonces, lo ideal sería identificar el

desencadenamiento de eventos inmunopatogénicos de forma temprana para tomar acciones antes del fallo renal.

Una de las estrategias diagnósticas en el postrasplante es el estudio de los anticuerpos anti-HLA utilizando los métodos descritos para el pretrasplante: cribado de anticuerpos, identificación de especificidades por antígeno aislado y pruebas cruzadas postrasplante. Es sumamente importante conocer si los anticuerpos ya estaban preformados o su síntesis fue *de novo*, además precisar el aumento o disminución de las MFI y la capacidad de fijación de complemento.

También por Luminex se pueden estudiar las subclases de aloanticuerpos. De las cuatro subclases de IgG, con distintas capacidades de activar complemento, la IgG1 y la IgG3 son más potentes activadoras que la IgG2 y la IgG4. Los DSA *de novo* IgG1 e IgG3 están asociadas a una peor supervivencia del injerto, aunque incluso se han asociado los DSA IgM o IgG4 con el rechazo mediado por anticuerpos y el fracaso del injerto.

De estar disponible, es de gran valor la detección de C3d. Sobre todo cuando los anticuerpos anti-HLA son negativos y aparece en la biopsia renal positividad a C4d, la identificación de anticuerpos anti-MICA por el método LSA-MIC puede ayudar a elucidar la naturaleza humoral del rechazo.

Con la introducción de los modernos inmunosupresores el rechazo agudo mediado por células T ha experimentado un descenso, pero la monitorización de su alorreactividad permitiría mejorar el control sobre la dosificación. Entre las técnicas disponibles se encuentra la caracterización fenotípica de las subpoblaciones linfocitarias T mediante la citometría de flujo, la determinación de la liberación de ATP con el método Immuknow, y la secreción de interferón gamma con un inmunospot ligado a enzimas, conocido como ELISpot.

Una verdadera promesa de la monitorización postrasplante no invasiva son los estudios mediante microarrays en sangre periférica de la expresión de distintos genes que median rechazo. El objetivo de la prueba es determinar si aparece un conjunto de

transcriptos concretos que se evalúan mediante un algoritmo estadístico, y que han evidenciado correlación con rechazo agudo.

Conclusiones

Los avances médicos han permitido desafiar al sistema inmunitario y hacer trasplantes aparentemente “incompatibles”. Pareciera entonces que podría restársele valor al HLA, pero la realidad es que estos antígenos siguen siendo clave, solo que en un contexto multifactorial.

De esta forma, los estudios inmunológicos para el trasplante renal con donantes fallecidos han evolucionado intentando reflejar la complejidad del sistema inmunitario, lo que ha supuesto un nuevo reto para los profesionales de la trasplantología.

Referencias Bibliográficas:

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Transplantation Immunology. In: Merritt J, editor. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 373–96
2. Arce Bustabad S. Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica. 2009 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
3. Erlich H. HLA DNA typing: past, present, and future. *Tissue antigens*. 2012;80(1):1-11
4. Jafari D, Nafar M, Yekaninejad MS, Abdolvahabi R, Lesanpezeshki M, Razaghi E, et al. Investigation of Killer Immunoglobulin-like Receptor (KIR) and HLA Genotypes to Predict the Occurrence of Acute Allograft Rejection after Kidney Transplantation. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. 2017; 16(3):245-55.
5. NasrAllah MM, Elalfy MM, Fakhry SA, Rostaing L, Amer I, Elmeseery YA, et al. Impact of Adopting Routine Luminex-Based Pretransplant Assessment of HLA Antibodies on Clinical Practice and Outcomes in Kidney Transplantation. *Transplantation proceedings*. 2019; 51(7):2241-4.

6. Nunes E, Heslop H, Fernandez-Vina M, Taves C, Wagenknecht DR, Eisenbrey AB, et al. Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood*. 2011; 118(23):e180-3.
7. Risti M, Bicalho MdG. MICA and NKG2D: IsThere an Impact on Kidney Transplant Outcome? *Frontiers in immunology*. 2017; 8(179).
8. Schinstock CA, Gandhi MJ, Stegall MD. Interpreting Anti-HLA Antibody Testing Data: A Practical Guide for Physicians. *Transplantation*. 2016; 100(8):1619-28.
9. Shi X, Lv J, Han W, Zhong X, Xie X, Su B, et al. What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC nephrology*. 2018; 19(1):116.
10. Testi M, Andreani M. Luminex-Based Methods in High-Resolution HLA Typing. *Methods in molecular biology*. 2015; 1310:231-45.
11. Williams RC, Opelz G, Weil EJ, Mc Garvey CJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts 2: Living Donors, Summary, Guide. *Transplant at on direct*. 2017; 3(5).

TÉNICAS QUIRÚRGICA DEL TRASPLANTE RENAL CON DONANTES FALLECIDOS.

Sheyla Moret Vara, Glenis Madrigal Batista, Janet Domínguez Cordovés, Simeon A. Collera Rodríguez, Norlan Bressler Hernández, Javier Rivero Ojeda, Dania Piñeiro Pérez, Raimundo Blanco Selles, Amel Alfonso Simón, Mónica Iris Reyes Bello.

Introducción

El trasplante renal (TR) tuvo como antecedente la primera nefrectomía con supervivencia del paciente. La misma fue realizada por Gustav Simons en 1869. Dentro de los hitos que marcaron su camino al progreso destaca la consolidación, hacia 1902, de las técnicas de anastomosis vascular, cuyo mayor exponente fue Alexis Carrel. Fueron decisivas, además, las mejoras en el campo de la Anestesiología y la antisepsia. Su avance, no exento de esfuerzo y polémica, propició el desarrollo del resto de los trasplantes de órganos.

La realización del TR en el humano fue antecedida por una etapa experimental. En este campo los mejores resultados correspondieron a Emerich Ullmann, quien en 1902 comunicó el primer autoinjerto renal en el cuello de un perro.



Figura 1. Primer autoinjerto renal en el cuello de un perro realizado por Emerich Ullmann en 1902.

El primer TR entre humanos fue realizado por YuYu Voronoy, en Ucrania, el 3 de abril de 1933. El injerto procedió de un paciente fallecido en un accidente y fue colocado en la ingle derecha de una receptora y anastomosado a los vasos femorales. Estos primeros intentos no lograron sobrevida debido al desconocimiento, en aquella época, sobre la inmunología del trasplante y el rechazo. La isquemia prolongada y una inadecuada preservación también contribuyeron al fracaso.



Figura 2. Primer aloinjerto renal procedente de DF en la historia de la medicina.

Las décadas del 40 y el 50 del siglo XX, fueron de amplio desarrollo en la técnica quirúrgica del TR. El implante evolucionó hasta su colocación extraperitoneal y en la fosa ilíaca. Fue en este período donde se realizó el que se reconoce como primer alotrasplante renal exitoso de la historia de la medicina. Fue realizado en 1954 por Joseph Murray en Boston, Estados Unidos.



Figura 3. Joseph E. Murray, John P. Merrill y J. Hartwell Harrison. Protagonistas del primer trasplante renal exitoso de la historia junto a sus pacientes los gemelos Richard y Robert Herrick.

La localización del injerto en la fosa ilíaca derecha confiere varias ventajas. Entre ellas puede mencionarse: un desempeño simple y directo sin afectar la cavidad peritoneal, la proximidad de la vejiga. Una localización superficial que permite identificar aumentos de volumen a la palpación y proporciona el abordaje sin dificultades en caso de una reintervención. También facilita la realización de procedimientos en el postoperatorio como ultrasonografías y biopsias.

Los buenos resultados del TR no se evidenciaron sino hasta el desarrollo además de otras disciplinas como la nefrología, la inmunología, la hematología, la anestesiología y la terapia intensiva, entre otras. Esto representa la esencia misma de la trasplantología como especialidad: el éxito a través de la interrelación entre todas sus especialidades afines.

En Cuba, el mayor porcentaje de TR proviene de donantes fallecidos en muerte encefálica. El primero fue realizado el 24 de febrero de 1970; por los doctores: Oscar Suárez Savio, cirujano general y Alfredo Gómez Sampera, urólogo, en el Instituto de Nefrología de La Habana. Años más tarde, en 1979, se comenzó a emplear el donante vivo emparentado y compatible.

La escasez creciente de órganos ha demandado, a través del tiempo, el desarrollo de múltiples técnicas quirúrgicas en pos de la procuración de injertos renales. Entre estas pueden mencionarse la donación mono y multiorgánica con donante en muerte encefálica, la donación renal en asistolia y el desarrollo de la nefrectomía laparoscópica y robótica en el donante vivo, estas últimas con el objetivo de garantizar creciente seguridad y calidad para el donante.

En la cotidianidad, se reconoce como técnica quirúrgica del TR, la cirugía de implante en un receptor apto. No obstante, desde un punto de vista general, este término involucra además los procedimientos quirúrgicos relacionados con la extracción renal y el trabajo de banco. Las acciones y proceder a realizar en cada uno de estos procesos, deben pautarse en protocolos de trabajo, médicos y de enfermería, aprobados por todo el equipo de trasplante. Estos protocolos constituyen además guías para el personal en formación.

Cirugía de la extracción renal con DF

La cirugía de la extracción renal tiene como objetivo fundamental obtener un órgano viable apto para el implante. Además de las diferentes modalidades de donantes existentes hoy, la escasez de órganos ha propiciado la ampliación de los criterios de selección en los donantes (riñones sub-óptimos). Sus tres objetivos fundamentales son:

- 1) Minimizar el riesgo de isquemia caliente del órgano.
- 2) Preservar el pedículo vascular intacto para su posterior preparación en banco.
- 3) Mantener la circulación vascular ureteral.

La técnica quirúrgica de la extracción renal inicia una vez concluidas las maniobras anestésicas. Cada modalidad de donante empleado tiene sus particularidades. De manera ideal la obtención renal puede realizarse a través de la técnica de extracción multiorgánica. Esta última permite un mejor aprovechamiento del donante al permitir la extracción casi simultánea y bien coordinada de varios órganos. Puede realizarse a

través de la técnica clásica descrita por Tomas Starzl o por la técnica de extracción en bloque descrita por Nakasato.

Existen circunstancias en las que otras localizaciones de órganos no son válidas. En ese caso solo se realiza una extracción monorgánica renal. En la extracción monorgánica con DF la posición sobre la mesa quirúrgica, es en decúbito supino. Previa asepsia y antisepsia se realiza una incisión abdominal xifopubiana y se profundiza por planos, con hemostasia selectiva, hasta la cavidad abdominal. De manera general las etapas de esta cirugía son:

1. **Revisión de la cavidad y los órganos intraabdominales** con el fin de descartar cualquier patología que contraindique la extracción.
2. **Abordaje del retroperitoneo.** Implica el desprendimiento parietocolico derecho desde el ciego hasta el ángulo hepático través de la línea de Told. Esta maniobra expone la vena cava y la aorta y permite la disección y referencia de la arteria mesentérica superior localizable por encima de la vena renal izquierda.
3. **Disección circunferencial distal de la vena cava inferior y de la aorta por encima de su bifurcación.** Ambas con referencia de doble ligadura distal y proximal de seda 1. Este paso implica la ligadura de la arteria mesentérica inferior. Durante las maniobras de disección de la aorta. La disección circunferencial de la vena cava debe realizarse con la precaución de no lesionar su pared posterior o pequeñas venas tributarias posteriores cuya lesión pudiera provocar molestos sangrados.
4. **Disección circunferencial proximal de la vena cava inferior y la aorta.** La vena se disecciona por encima de las venas renales con referencia de seda 1 y la aorta a nivel del hiato esofágico previa sección del pilar izquierdo del diafragma.
5. **Liberación bilateral de los uréteres** conservando abundante tejido periureteral, seccionándolos por debajo del cruce de los vasos iliacos
6. **Canulación de la aorta por encima de la bifurcación iliaca.** Previa ligadura distal se incide la aorta por su cara anterior, realizando control vascular y se inserta la cánula para perfusión. Se liga también la cava distal. La solución de preservación no debe pasar a presión, para lo cual es importante utilizar cánulas

gruesas, para la misma “caiga libremente”, evitando así el edema y la destrucción celular.

7. **Ligadura proximal de aorta y vena cava** e inicio de la perfusión renal, con solución de preservación, hasta obtener un drenaje claro a través de la vena cava inferior la cual se ha incidido o seccionado previamente.

En este momento la cavidad abdominal es inundada con hielo estéril triturado finamente para propiciar que la perfusión se realice bajo condiciones de hipotermia con temperatura aproximada de 4°C.

Las soluciones de preservación no deben ser administradas a presión, para lo cual es importante utilizar cánulas gruesas, para que esta “caiga libremente”, evitando así el edema y la destrucción celular.

La perfusión hipotérmica da inicio a la fase de **isquemia fría** del injerto. Si la perfusión es adecuada los riñones adoptan un color pálido. Por el contrario, si se observa un color rojizo, petequias, manchas rojas o moradas, hay problemas de perfusión, que generalmente derivan del mal uso de cánulas, de pasar rápido la solución o por cánulas pequeñas. Lo anterior debe ser corregido lo más rápido posible para evitar la pérdida de injertos por mala perfusión.

8. **Extracción de los órganos de la cavidad.** Inicia con la sección distal de la aorta y la vena cava y continua con la separación de estos vasos de la columna lumbar y los pilares diafragmáticos. Se liberan los riñones junto con la fascia de Gerota, se seccionan ambos uréteres próximos a la vejiga y se extraen ambos riñones en bloque. También puede realizarse la separación in situ antes de su extracción de la cavidad abdominal.

- A. **Embolsado** de ambos riñones por separado, sumergidos en solución de preservación, con doble bolsa estéril. Antes del cerrar la bolsa interior se extrae todo su contenido de aire para garantizar un adecuado enfriamiento del injerto. Se colocará, cubierto por el hielo, en un recipiente de traslado (nevera) correctamente cerrado e identificado. Además de las características referidas en la planilla de identificación uno de los riñones es marcado con seda o gasa estéril.

La planilla se colocará sobre cada nevera y contendrá los datos esenciales del donante y el proceso de extracción. En ella deben quedar bien detalladas las características anatómicas de cada riñón y especificarse la marca en el injerto colocado.

Consideraciones sobre la preservación de injerto renal

La preservación de órganos es esencial para su posterior viabilidad. Su fundamento es la hipotermia, debido a que enlentece el catabolismo intracelular. Consiste en la exanguinación del órgano y al mismo tiempo su lavado intravascular a una presión hidrostática baja. Esto provoca el arrastre de elementos formes, isoaglutininas y factores de la coagulación fuera del árbol vascular.

El lavado intravascular se realiza con soluciones de preservación cuya composición es un factor clave para optimizar la tolerancia del órgano a la hipotermia. Todos los compartimentos renales (vascular, extracelular y tubular) han de equilibrarse con esta solución. Esto se consigue en 10 ó 12 minutos de perfusión. Se recomienda perfundir el riñón con un volumen 10 veces el peso renal.

Existen múltiples soluciones de preservación. Estas deben cumplir principios generales que contribuyan a un menor daño por reperfusión y menor disfunción primaria de los injertos. Entre estas características las fundamentales son:

1. **Minimizar el edema celular asociado a la isquemia y la hipotermia**, mediante la utilización de **líquidos hipertónicos**(composición similar al compartimento intracelular)y la adición de **sustancias impermeables** para la célula,
2. **Permitir** la estabilización de la membrana celular, que impide el edema celular. (**estabilizadores de membrana**).
3. **Prevenir la acidosis intracelular asociada a la isquemia**, ya que ocasiona daño celular al producir un fracaso de las membranas celulares e inducir edema celular.
4. **Mantener** el pH lo más fisiológico posible por su composición con sustancias tampón (bicarbonato, citrato, fosfato, lactobionato, histidina).
5. **Aportar** reservas energéticas a la célula.(precursores de ATP) (**nutrientes**).

6. **Evitar** el daño por radicales libres de oxígeno, interfiriendo en su formación, precipitándolos, inutilizándolos o impidiendo su producción secundaria. (**protectora del daño por reperfusión**).
7. **Impedir** la infección de los órganos(antibiótica)

Para encontrar una solución de preservación adecuada, se debe evaluar cada uno de los elementos anteriores.

La situación de isquemia hipotérmica suprime la actividad de la bomba de Na/K-ATPasa. Con ello, el cloro y el sodio entran en la célula a través de un gradiente de concentración y la célula se edematiza. Para evitar esta situación, los líquidos de preservación tienen, en general, una baja concentración de sodio y alta de potasio (intracelular). Hoy día también se utilizan soluciones iónicas con composición extracelular, con buen resultado. Asimismo, contienen sustancias impermeables para la célula (impermeantes) a base de azúcares simples (glucosa, sucrosa, manitol), lactobionato y trisacáridos para mantener una osmolalidad similar al plasma (310 mOsm/kg). Se recomienda, además, que estas soluciones contengan sustancias que aumenten la presión oncótica intravascular renal para evitar el edema intersticial y el colapso capilar.

Algunas de las soluciones de preservación utilizadas en el trasplante renal son:

1. **Solución de la Universidad de Wisconsin (UW)**. Ha sido ampliamente utilizada y en sus inicios contribuyó a la base del éxito actual del trasplante de órganos sólidos. Tiene una composición balanceada que cubre la mayoría de los requerimientos de una solución de preservación ideal. Tiene como desventaja su elevado costo y que precipita con facilidad cuando se interrumpe su cadena de frío. anulando su efecto de preservación.
2. **EuroCollins**. Modificada a partir de la solución Collins. Ha demostrado mejores resultados en preservación renal que en otras localizaciones. Es una solución de tipo intracelular, ligeramente hiperosmótica, que se caracteriza por su sencillez y por contener altas concentraciones de potasio, fosfato que actúa como tampón, y glucosa como agente osmótico.

3. **HTK (Custodiol).** Es menos viscosa que la **UW**, tiene menos potasio, Por lo que no es necesario lavarla para evitar una hiperkalemia en el receptor. Es una solución de tipo intracelular, prácticamente exenta de calcio y con concentraciones de sodio muy bajas. Como sustancias impermeabilizantes tiene el manitol y la histidina. También contiene triptófano y ketoglutarato, protectores de la membrana celular.
4. **Celsior.** Esta solución aúna las ventajas de la HTK y la UW, por lo que se considera superior a esta última. Sus ventajas principales son su menor viscosidad y la presencia del tampón histidina.

El interés creciente para mejorar cada vez más la composición de las soluciones de preservación ha estimulado la investigación y el desarrollo de nuevas soluciones, como la solución de la Universidad de Ámsterdam (Polysol), la solución IGL-1, desarrollada por un grupo de Lyon o la solución de la Universidad de Kyoto.

La preocupación creciente por mejorar la calidad de los órganos donados, sobre todo en los donantes con criterios ampliados, ha impulsado en los últimos años el desarrollo de métodos de preservación como mejores que el simple almacenamiento en frío.

La perfusión con máquina permite una preservación más prolongada y más efectiva debido al aporte continuo de oxígeno y sustratos para la síntesis de ATP y otros metabolitos. También facilita el lavado continuo de los desechos del metabolismo celular. Esta técnica parece permitir preservaciones en frío más prolongadas, con una clara reducción de la tasa de necrosis tubular aguda.

En la actualidad numerosas publicaciones avalan la seguridad de este método.

Trabajo de banco para injerto renal con DF

A partir de la notificación, desde la Oficina Nacional de trasplantes (ONT), sobre la asignación de un riñón, se activa el protocolo de localización del personal designado para realizar el trabajo de banco. La motivación fundamental es determinar la validez del órgano a trasplantar, en el plazo más breve posible. Coloca al cirujano ante el reto

de acortar al máximo el tiempo de la isquemia fría y al mismo tiempo garantizar la máxima calidad del proceso.

Constituye, además, un momento propicio para la formación del personal en entrenamiento, por lo que sin afectar las demandas antes referidas debe ser aprovechado al máximo y ser visualizado por residentes y alumnos ayudantes, sin violentar las medidas de asepsia y antisepsia requeridas.

El entusiasmo de los cirujanos principiantes les hace ver que es un proceder fácilmente reproducible y mecánico. No debe menospreciarse esta “aparente sencillez,” pues los errores cometidos en esta fase se manifestarán al momento de la reperfusión, ante la evidencia de molestos sangrados provenientes de vasos sanguíneos cuya ligadura pasó inadvertida o la mala perfusión de un segmento del injerto como consecuencia de ligaduras inadecuadas o lesión vascular inadvertida. Pudiera decirse que es la reperfusión la mejor evaluación de su calidad.

El trabajo de banco es realizado por dos cirujanos. Generalmente, especialistas en Cirugía General, Urología o Angiología. Al menos uno de ellos debe tener experiencia suficiente en el proceder. Ambos son asistidos por una enfermera circulante, otro cirujano parte del equipo, un residente o alumno ayudante. Es importante adoptar una posición cómoda durante el mismo, pues en ocasiones requiere de la realización de reconstrucciones vasculares. Necesita, además, de una adecuada iluminación. A tal efecto, los salones de operaciones de hospitales trasplantadores deben tener creadas condiciones óptimas de infraestructura para su rutinario desempeño. El empleo de gafas lupas aporta beneficios probados a este proceder.

Antes de comenzar, el equipo quirúrgico debe inspeccionar la boleta que acompaña al órgano, con los datos del donante, estos pueden ser de utilidad en la toma de decisiones para considerar válido el riñón. Se lleva a cabo dentro de un recipiente suficientemente amplio, lleno de hielo triturado, para mantener el órgano en una temperatura entre 2 y 8°C. Al inicio debe comprobarse la integridad de la doble bolsa de conservación. Una vez abierta la bolsa interior, se tomará una muestra de solución

de preservación para microbiología. El injerto se mantendrá, en todo momento, sumergido dentro de la solución de preservación. Todo el proceso debe cumplir estrictas normas de asepsia y antisepsia.

Los pasos principales son:

1. Inspección primaria del órgano para identificar:

- a) Signos de mala perfusión.
- b) Descapsulación (puede pasar inadvertida si no hay pérdida de continuidad de la cápsula lo que puede provocar grandes hematomas identificados fatalmente en el postoperatorio).
- c) Variaciones anatómicas vasculares que impliquen la realización de reconstrucciones.
- d) Presencia de placas de ateromas con oclusión parcial o total de la luz arterial.
- e) Lesiones vasculares reparables o no inadvertidas durante la extracción renal.
- f) Conservación de la vascularización del uréter, su adecuada longitud, coloración y ausencia de lesiones, así como, la presencia de doble sistema excretor.
- g) Presencia de tumores, quistes o hematomas

2. Retirar la grasa perirenal y preservar la cercana al hilio del órgano y la del área triangular de tejido graso entre el seno renal y el polo inferior, responsable de la vascularización del uréter.

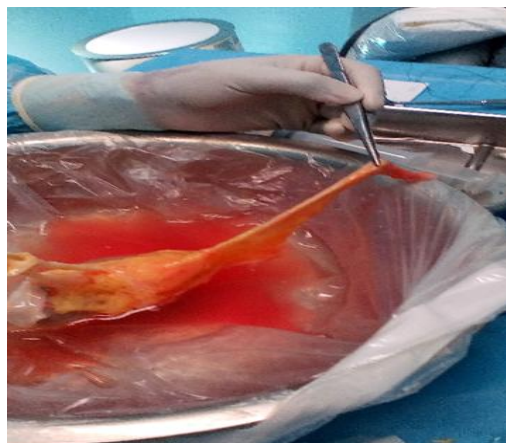


Figura 4. Adecuada vascularización del uréter. Trabajo de banco 20170512 CIMEQ.

3. **Disecar los pedículos vasculares** para facilitar las anastomosis posteriores y comprobar después la integridad de los mismos.

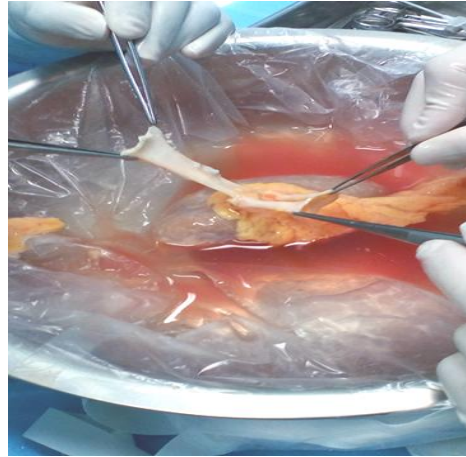


Figura 5. Disección de pedículos vasculares. Trabajo de banco 20170512. CIMEQ.

Si se ha llegado con éxito hasta este punto puede considerarse el injerto como **válido** y notificar de esto al coordinador de trasplantes para desencadenar las acciones que garanticen lo más pronto posible iniciar la cirugía del receptor. En ocasiones el cirujano puede preferir emitir “el válido” al terminar el trabajo de banco, sobre todo en el caso de ser necesaria una reconstrucción vascular que debe ser comprobada.

En la cotidianidad, las primeras fases de la preparación del paciente a trasplantar se inician en paralelo al trabajo de banco en aras del mayor ahorro de tiempo posible.

4. **Reperfusión** del injerto con solución de preservación de considerarse necesario. Este necesario, el injerto puede ser perfundido nuevamente con solución de preservación.
5. **Reembolsado** doble del injerto que debe quedar por completo sumergido en líquido de preservación. Antes del cerrar la bolsa interior se extrae todo su contenido de aire para garantizar un adecuado enfriamiento del injerto. Se colocará nuevamente en la nevera, con la precaución de que quede bien cubierto por el hielo y correctamente tapado e identificado.

La disección de los pedículos puede traer aparejada la necesidad de reconstrucciones vasculares arteriales o venosas. Es importante el conocimiento y entrenamiento en

técnicas de reconstrucción vascular y microquirúrgicas, de manera que no se deseche ningún órgano por el hecho de presentar variantes vasculares.

Las variaciones de las arterias renales se clasifican en:

- A. Arterias extrarrenales.
 - 1) Hiliares o accesorias.
 - 2) Polares o aberrantes.
- B. Arterias de división temprana.
 - 1) Arterias renales múltiples.
- C. Arterias de origen anómalo.
 - 2) Emergen de la arteria mesentérica superior, celiaca e iliaca.
- D. Ramas aberrantes de la arteria renal.
 - 1) Gonadales y hepáticas.

Las variaciones venosas renales pueden ser:

- A. Múltiples.
- B. Accesorias.
- C. Anillo renal periaórtico, donde persiste el componente anterior y posterior.
- D. Vena retroaórtica.
 - 1. Tipo I: persiste parte posterior con unión a la vena cava inferior en posición ortotópica.
 - 2. Tipo II: confluye a las venas lumbares ascendentes o gonadales y cava, mediante un trayecto oblicuo en un nivel más inferior, hacia L4-L5.

Reconstrucciones vasculares venosas

La más común es la elongación de la vena renal derecha. Con plastia realizada con el parche de vena cava. En casos de venas múltiples las de menor calibre pueden ser ligadas sin afectar el retorno venoso del injerto.

Reconstrucciones vasculares arteriales

Pueden ser enfrentados múltiples escenarios, la pauta principal es que la arteria a anastomosar tenga el mejor calibre posible y/o parche de Carrel. Han sido descritas variaciones de hasta cinco arterias independientes.

1. Si existe una arteria polar de ser posible realizar un cuff único o injertar por separado. Si la arteria polar es muy fina (1-3 mm) esta puede ser ligada.
2. Ante varias arterias de distintos calibres las más finas se anastomosan termino-lateral sobre las más gruesas o por separado sobre el ojal del parche aórtico.
3. Ante arteria doble con parche de Carrel y poca distancia entre sí se tomará el cuff común que incluye los ostium de ambas arterias.
4. Ante arteria renal doble sin parche de Carrel o muy separadas entre sí, ambas arterias serán suturadas en cañón de escopeta o término-lateral entre sí, manteniendo el parche de aorta de mayor calibre. También pueden ser anastomosadas latero-lateral.

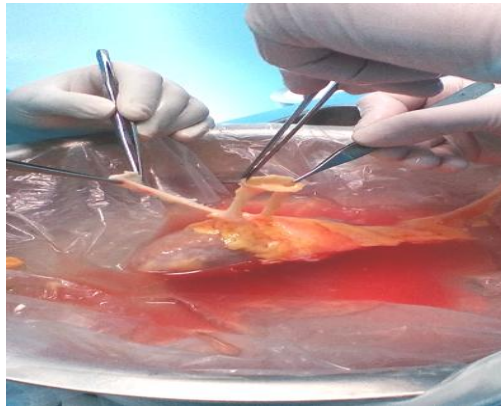


Figura 6. Arteria renal doble con cuff único. Trabajo de banco 20170512 CIMEQ

Siempre han de conservarse tramos más largos de vasos del donante en los injertos de fallecidos.

El trabajo de banco enfrenta al cirujano a otros retos al considerar la validez del injerto. La presencia de quistes renales pequeños no complicados no interfiere con la validez del órgano. En el caso de quistes mayores de 2cm o para los que tengan una apariencia maligna, al igual que en el caso de lesiones sólidas puede valorarse la posibilidad de biopsia por congelación.

En el caso de tumores < 1cm se sugiere su exéresis, teniendo en cuenta los bordes de sección del mismo y su valoración por el equipo de trasplante en conjunto con anatomía patológica y nefrología. Su implante se hará con el consentimiento informado del receptor

Una descapsulación segmentaria pudiera no implicar el desecho renal, en cambio, extensas zonas se asocian a sangrado y hematoma postoperatorio La reconstrucción de la capsula creando una neo capsula con una malla de Goretexes una opción extrema que puede no ofrecer los resultados esperados.

Ante duplicidad uretral completa, se sugiere ambos uréteres por separado con la técnica de woodruff o en doble cañón de escopeta. Si es incompleta (uréter bífido o en Y) no causan las manifestaciones clínicas se implanta con la misma técnica en su porción distal.

El proceso de dar un riñón como válido implica gran responsabilidad para el cirujano a cargo. Aunque existen criterios generales al respecto, estos pueden ser modificados en función de la experiencia particular de cada grupo. Los mismos deben ser conocidos y compartidos por todas las partes implicadas y pueden modificarse de manera particular en función de la experiencia y condiciones particulares. En Cuba, se estima que aproximadamente el 40% de los riñones extraídos son considerados no válidos durante el trabajo de banco.

Cirugía de Implante renal

El implante renal es un proceder quirúrgico, por lo que el cirujano constituye el máximo responsable de la calidad de todo el proceso. Es importante que sea parte activa, junto al nefrólogo, en la evaluación del paciente a trasplantar, tanto en el caso de un receptor para DF cómo en la evaluación de una pareja de donante vivo.

Durante el recibimiento del paciente a trasplantar es deber del cirujano participar junto al nefrólogo en el interrogatorio y examen físico. En este sentido, es valiosa y práctica la información obtenida en relación con los antecedentes patológicos personales de

enfermedades como la diabetes mellitus, HTA, cardiopatía isquémica y dislipidemias. Estas pueden dar indicios sobre las características del árbol vascular del paciente.

Otro aspecto importante, y a veces soslayado, es indagar sobre antecedentes de sangrado anterior o durante las diálisis. Muchos pacientes con ERC presentan trastornos cualitativos de la coagulación, por tanto, tendrán un coagulograma normal, y este detalle puede orientar al cirujano sobre una tendencia, incrementada, al sangrado durante o después del trasplante que oriente a extremar las medias medidas al respecto. No menos importante será conocer los antecedentes de patología urológica que pudieran interferir con la colocación de la sonda vesical.

Es importante la presencia activa del cirujano al momento de la evaluación del posible receptor por la valiosa información que este proceso aporta para la cirugía. De esta se deriva el conocimiento preciso y muy necesario sobre el estado del árbol vascular del paciente. Aspectos del examen físico como la constatación de la presencia de los pulsos periféricos sumado a la evaluación de los estudios imagenológicos complementarios pueden determinar variaciones en el plan quirúrgico inicial en función del grado de aterosclerosis y la localización de la misma influyendo en la determinación sobre cuál de las dos fosas ilíacas es la de mejores condiciones para el implante e incluso alertar al paciente durante el proceso de consentimiento informado sobre la posibilidad de abortar el proceder durante el acto quirúrgico.

Otros datos del examen físico que pudieran influir en la toma de decisiones sobre el acto quirúrgico es la comprobación del hábito externo del paciente con respecto a la presencia de obesidad, la existencia de cicatrices en el abdomen y específicamente en la fosa ilíaca donde se prevé el implante.

La composición de los grupos quirúrgicos involucra especialistas en cirugía general, urología y angiología. Todas las acciones y gestos quirúrgicos deben quedar sobre protocolos que determinen flujogramas dinámicos que sirvan de guía.

En el trasplante en general existe la pauta de que la experticia es directamente proporcional al número de trasplantes realizados. Existen reportes de centros de bajo

volumen de trasplantes que aseguran la calidad de sus resultados con el desarrollo de técnicas alternativas para la práctica quirúrgica como cirugía experimental. Esta también juega un papel importante en la formación.

Técnica quirúrgica en el receptor

El aloinjerto renal se coloca en la fosa ilíaca fuera del peritoneo. Se realiza una incisión curvilínea en el cuadrante inferior derecho o izquierdo, se abre el espacio retroperitoneal y se exponen los vasos ilíacos. Se movilizan la arteria y la vena ilíacas externas y se ligan y seccionan los vasos linfáticos alrededor. Se llevan a cabo anastomosis término-laterales entre la vena renal y la vena ilíaca externa, seguido de anastomosis entre la arteria renal y la arteria ilíaca externa.

Técnicas alternativas para la arteria renal son la anastomosis término-lateral a la arteria ilíaca común o anastomosis término terminales a la arteria ilíaca interna movilizada. El lugar de la anastomosis se elige tras examinar la longitud, el tamaño y la calidad de los vasos del donante y del receptor. Una vez concluidas las anastomosis vasculares se procede a la reperfusión y con posterioridad la hemostasia exhaustiva.

Luego se procede a la implantación del uréter a la vejiga (ureteroneocistostomía), Puede insertarse una endoprótesis ureteral en doble J de forma sistemática para disminuir la incidencia de fugas urinarias y estenosis ureteral.

Después de revisar nuevamente la hemostasia y antes del cierre por planos se colocará un drenaje en el lecho quirúrgico que se retirará en el menor tiempo posible.

Conclusiones

El TR no concluye con la cirugía del implante. Para su buena evolución se requiere una adecuada recuperación anestésica y su posterior seguimiento postoperatorio por cirujanos, nefrólogos, intensivistas y radiólogos, entre otras especialidades. Su éxito dependerá de un trabajo en equipo multidisciplinario y coordinado. Constituye una de

las mayores evidencias del sacerdocio que es la medicina y en particular la relacionada con trasplante de órganos.

Referencias Bibliográficas

1. Lenihan CR., Busque S, Tan JC. Abordaje clínico del adulto que recibe un trasplante renal.
2. Valdivia J, Delgado E, Gutiérrez C, Méndez D, Treto J et al. El trasplante renal y el impacto de los factores pronósticos. Nuestra experiencia. En: Valdivia J. Trasplante renal donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Ciudad de la Habana: Editorial CIMEQ; 2013. 441-464.
3. Alberts VP et al. Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int* 2014; 27:593. [Pubmed].
4. Hernández D. Current state of clinical end-points assessment in transplant: Key points. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016 Apr; 30(2):92-9.
5. European Renal Best Practise. Guidelines on the management and evaluation of the Kidney donor and recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(Suppl 2)1-71.
6. Gunabushanam V, Matas A, Humar A. Kidney Trasplantation. En: Humar A, Sturdevant ML. *Atlas of Organ Transplantation*. 2ª ed. New York: Springer; 2015; p. 109-1548.
7. Gutiérrez R, Truán D, Agustín F. Trasplante Renal. Experiencia del Hospital Clínico de Barcelona. *Arch Esp Urol*. 2005; 58:521-30.
8. Barry J. Renal transplant recipient surgery. *BJU Int*. 2007; 99:701-12.
9. Guía de Trasplantes de Órganos Abdominales. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Andrés Valdivieso. ISBN: 978-84-16585-24-3.

10. Guías Europeas sobre manejo y evaluación de receptores y donantes renales. *Nefrología* 2014; 34(3):293-301.
11. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R; Europe-an Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Re-nal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transpl* 2011; 26:2099-106.
12. García G, Harden P, Chapman J. World Kidney Day Steering Committee 2012. El papel global del trasplante renal. *Nefrologia*. 2012; 32 (1): 1-6.
13. Tomic A, Milovic N, Marjanovic I, Bjelanovic Z et al. Different techniques of vessel reconstruction during kidney transplantation. *Vojnosanit Pregl*. 2015; 72 (7): 614-618.

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS EN EL TRASPLANTE RENAL. EXPERIENCIA EN EL CIMEQ.

Dania Piñeiro Pérez, Janet Domínguez Cordovés, Glenis Madrigal Batista, Sheyla Moret Vara.

Introducción

Desde el primer trasplante renal (TR) realizado en Cuba, el 24 de febrero de 1970, se han realizado hasta la fecha más de 5 000 trasplantes renales con buenos resultados. Con esta intervención quirúrgica se busca una solución efectiva a la problemática de salud que enfrenta la nación: la Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA).

Las ventajas del trasplante sobre el mantenimiento de un enfermo en métodos dialíticos son muy evidentes si se valoran todos sus ángulos como: la calidad de vida para los enfermos, la supervivencia y los costos para el sistema de salud.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) constituye un problema de salud a nivel mundial. Se le considera como una de las enfermedades crónicas no transmisibles de mayor incidencia y prevalencia, con un comportamiento epidemiológico creciente. Esto requiere de inversiones considerables en los recursos de la asistencia médica.

La mejor alternativa terapéutica para el tratamiento de esta afección es el TR. La indicación conlleva a una mejoría significativa en la calidad de vida, menos complicaciones y mejor relación coste beneficio frente a la diálisis, especialmente en los pacientes jóvenes. Son muchas las evidencias que han demostrado, además, que el TR se relaciona a un aumento en la supervivencia de estos enfermos.

En las últimas tres décadas los trasplantes de riñón tuvieron grandes avances. Actualmente es una indicación usual para el tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal, donde los injertos pueden ser de donante vivo o fallecido.

De acuerdo con la clasificación, en el TR del ser humano se utilizan aloinjertos (también conocidos como homoinjertos; son órganos o partes de tejido transferidos de un individuo a otro genéticamente diferentes, pero de la misma especie) e isoinjertos (órganos o partes de tejido transferidos de un individuo a otro genéticamente iguales). En dependencia del sitio donde se implanta el injerto, estos pueden ser heterotópicos (es la técnica más utilizada en el TR, donde el injerto es implantado en una posición anatómica diferente a la del órgano original) u ortotópicos (se emplea con menos frecuencia en el TR; el injerto es implantado en una posición anatómica igual a la del órgano original).

En pocos años el TR se ha visto favorecido por el progreso científico tecnológico. Ello ha permitido la implementación de nuevas técnicas quirúrgicas, como la nefrectomía laparoscópica.

Otros adelantos que han sido capaces de influir en este acelerado avance son el uso de «donantes marginales» y receptores de edad avanzada, el mayor conocimiento de los mecanismos inmunológicos con el desarrollo consecuente de fármacos inmunosupresores más eficaces y seguros, el mejor manejo posoperatorio, y los avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades extrarrenales.

Respecto a la supervivencia de los pacientes, en el año 1980 la mortalidad anual en los receptores de un TR relacionado era de cerca del 20 %. En la contemporaneidad esta cifra ha descendido aproximadamente al 6 %. Este gran cambio se debió, entre otros muchos factores, a la introducción de la ciclosporina: Sir. Roy Calne, en Cambridge, le dio uso clínico por primera vez en el año 1978.

Las variaciones en el tratamiento inmunosupresor mejoraron la supervivencia del injerto con donante fallecido; ya en el año 1997 pasó del 50-60 % a ser mayor del 85 % al año.

Sin embargo, persisten complicaciones capaces de comprometer los buenos resultados del TR. Estas se pueden clasificar en dos tipos: médicas y quirúrgicas.

Las primeras incluyen aquellas relacionadas con la terapia inmunosupresora, rechazo, la infección, los tumores malignos, las alteraciones metabólicas, las enfermedades sistémicas, los problemas neurológicos y las relacionadas con la causa primaria de la enfermedad renal. Las complicaciones quirúrgicas, por su parte, incluyen las de causa vascular y urológica, entre otras. Según el tiempo de aparición pueden ser inmediatas (en la primera semana), precoces (de la segunda a la cuarta semana) y tardías (después de un mes).

La presentación clínica de las complicaciones quirúrgicas y no quirúrgicas del TR puede ser muy similar. La disfunción del injerto podría reflejar un rechazo agudo o una pérdida de orina, y la fiebre y el edema del injerto podrían orientar a una infección de la herida o un rechazo. Los problemas postrasplante presentan un amplio diagnóstico diferencial que deben incluir las complicaciones técnicas de la cirugía, así como las causas inmunológicas.

Las relacionadas con la cirugía son multifactoriales y una parte importante de ellas puede guardar relación con la pericia del cirujano. Cuando ocurren, pueden traer consecuencias desastrosas, incluida la pérdida del injerto o la vida del paciente; por lo tanto, su prevención es esencial. Estas complicaciones técnicas se producen con mayor frecuencia durante la nefrectomía del donante que en el implante del receptor. Su incidencia en el total de las complicaciones que se presentan durante la evolución del injerto es de alrededor del 5 %.

El tratamiento de las alteraciones postrasplante del injerto exige que se descarten las causas vasculares y urológicas, antes de pensar en una disfunción del injerto

secundaria a un proceso como el rechazo o la toxicidad provocada por el tratamiento inmunosupresor.

El diagnóstico y tratamiento precoz de estas complicaciones logran disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas. En la actualidad se recomienda que el manejo de estas, se realice de primera intención con técnicas mínimamente invasivas auxiliadas por la Radiología intervencionista, lo cual ha demostrado muy buenos resultados. A pesar de esto, tanto la cirugía convencional como la de mínimo acceso son procedimientos riesgosos para el paciente.

Las complicaciones quirúrgicas relacionadas con el TR han recibido escasa atención en la literatura médica y la mayor parte de los estudios publicados son unicéntricos, retrospectivos y con una definición variable de estas complicaciones. Por tanto, resulta difícil extraer conclusiones sobre su verdadera incidencia, la eficacia de las distintas actitudes terapéuticas y los factores de riesgo implicados en su desarrollo.

En los últimos años hemos asistido a cambios importantes: se han ampliado los criterios clínicos para la aceptación de donantes marginales, pero esta estrategia conlleva mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas. En este sentido, la edad avanzada del donante y del receptor se acompaña de un incremento del daño vascular, que podría condicionar otras complicaciones adicionales.

También se han ampliado las indicaciones de los TR y por eso es más frecuente observar mayor comorbilidad de los pacientes en lista de espera que años atrás no eran aceptados para este procedimiento quirúrgico. La obesidad, la diabetes y la enfermedad vascular pretrasplante se perfilan como las afecciones que con mayor frecuencia pueden condicionar el desarrollo de complicaciones de la herida quirúrgica, vasculares y urológicas.

Por último, nuevos fármacos inmunosupresores, como los derivados del ácido micofenólico o los inhibidores de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos

(mTOR), han disminuido las tasas de rechazo agudo, pero se pueden asociar a una mayor incidencia de complicaciones urológicas y de la herida quirúrgica. Todos estos elementos tienen un impacto sobre el número y la gravedad de las complicaciones quirúrgicas.

La presentación inicial de estas puede ser muy similar a la de algunos problemas no quirúrgicos (rechazo o toxicidad por fármacos). Por todo ello, resulta crucial su diagnóstico precoz, y su tratamiento oportuno y eficaz en el TR.

Solo es explicable por los avances en el campo de las ciencias médicas experimentados principalmente, en el último siglo. Entre estos se pueden destacar el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, el mayor conocimiento de los mecanismos inmunológicos relacionados con el trasplante, el manejo anestésico, el posoperatorio, y el diagnóstico y tratamiento de las comorbilidades asociadas a la enfermedad renal crónica. No obstante, en el TR persisten complicaciones capaces de comprometer la esperanza de tener un buen resultado: Estas pueden dividirse en médicas y quirúrgicas.

En el presente trabajo solo se referirán las complicaciones quirúrgicas basadas en la experiencia del grupo de TR del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ).

¿Qué experiencia existe en el conocimiento de las complicaciones quirúrgicas en el TR?

Relacionado con las complicaciones quirúrgicas en el TR nos enfrentamos a un universo complejo y poco tratado: Los reportes bibliográficos pueden ser considerados como escasos y los que existen hacen referencias a estudios retrospectivos, unicéntricos y sin una uniformidad al inexistir una estandarización en cuanto a la clasificación de las complicaciones.

Por esta razón es muy difícil llegar a conclusiones afines a los factores de riesgo, su incidencia y eficacia de los procedimientos terapéuticos empleados para solucionarlos.

Para poder entender las situaciones que pueden asociarse a las complicaciones quirúrgicas del TR, estas pueden clasificarse en dependencia del tiempo de presentación: inmediatas (complicaciones que aparecen en la primera semana), precoces (entre la segunda y cuarta semana) y tardías (después de la cuarta semana).

En dependencia del tipo de complicación se puede asumir como vasculares, linfáticas, relacionadas con el injerto, urológicas y otras. Ver tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de las complicaciones quirúrgicas en el TR. Hospital CIMEQ.

Complicaciones quirúrgicas		
Vasculares	Arteriales	Hemorragia posoperatoria Trombosis de la arteria renal Infección arterial Estenosis de la arteria renal Aneurismas y pseudoaneurismas
	Venosas	Trombosis de la vena renal Hipertensión venosa Dificultad de retorno venoso
	Mixtas	Fístulas arteriovenosas Torsión del injerto
Linfáticas		Linfocele Linforrea
Relacionadas con el injerto		Hematomas subcapsulares
Urológicas		Obstrucción Estenosis de la unión ureterovesical Fístulas Reflujo vesicoureteral
	Otras	Infecciones del lecho o de la herida quirúrgicas Hernia de la pared

Se ha estimado que aproximadamente el 5 % de los trasplantes renales desarrollan una complicación quirúrgica. Las mismas pueden ser catalogadas en oportunidades como multifactoriales y en ocasiones pueden guardar relación con la pericia del cirujano. Cuando estas ocurren, es frecuente esperar consecuencias desastrosas, incluida la pérdida del injerto o la vida del paciente.

El diagnóstico y tratamiento precoz de estas complicaciones logran disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas. En la actualidad se recomienda que el manejo de estas, se realice de primera intención con técnicas mínimamente invasivas auxiliadas por la Radiología intervencionista, lo cual ha demostrado muy buenos resultados. A pesar de esto, tanto la cirugía convencional como la de mínimo acceso son procedimientos riesgosos para en este tipo de pacientes.

Ante este panorama hay que tener en cuenta, además, una situación muy particular de los tiempos modernos: la ampliación de las indicaciones de los trasplantes renales y la disminución de las contraindicaciones, un hecho que puede acompañarse de mayor comorbilidad de los pacientes en lista de espera y otras condiciones físicas que aumentan los riesgos de la intervención quirúrgica.

Experiencia del grupo quirúrgico del CIMEQ

Al cumplirse tres décadas de experiencias en trasplantes renales en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) se realizaron 413 trasplantes. De ellos 299 fueron masculinos (72,4 %) y 114 femeninos (27,6 %).

La mayoría de los trasplantes fueron de donante fallecido (293 trasplantes para el 70,94 %), aunque es oportuno destacar que en los primeros ocho años de la presente casuística sólo se realizaron trasplantes renales de donante fallecidos. (Figura 1).

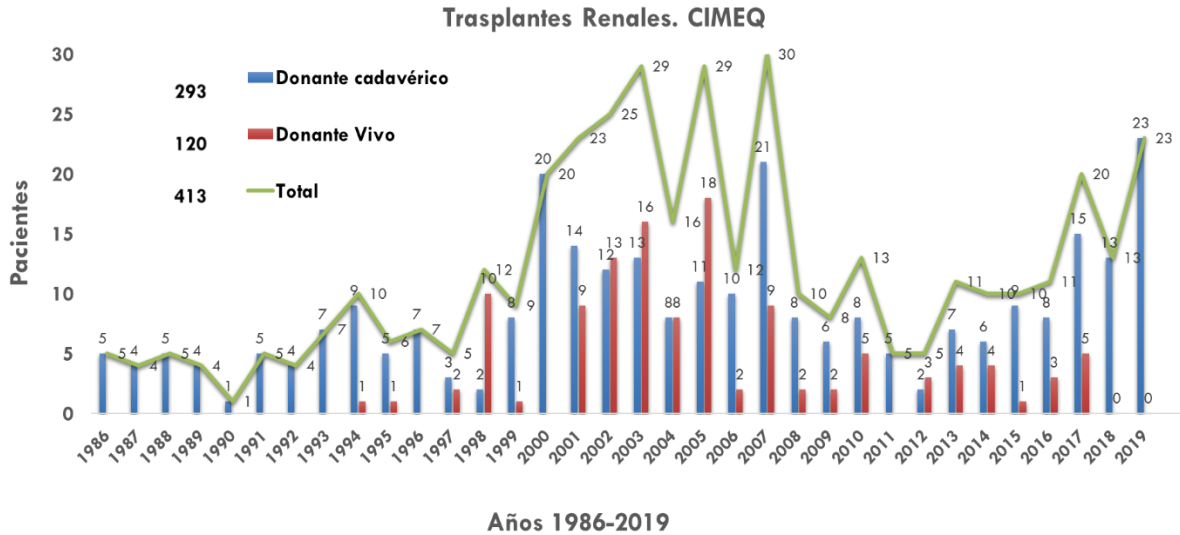


Figura 1. Trasplantes renales realizados en el CIMEQ.1986-2019.

El primer TR de DV realizado en el CIMEQ se efectuó en el mes de enero del año 1994 y a partir de esta fecha se hicieron regularmente. En ocasiones esta intervención mostró gran auge y superó en número a los trasplantes de DF años 1998, 2002, 2003, 2005, 2014 y 2016.

La edad media del receptor fue de 35,9 años ($\pm 14,29$). El grupo de edad más frecuente estuvo entre los 20 y los 44 años, siendo el trasplantado más joven, un niño de 4 años, y el de mayor edad, un paciente de 70 años.

Las tres causas más frecuentes de ERCA que constituyeron indicación de trasplante fueron las glomerulopatías primarias (26 %), la hipertensión arterial (24,4 %) y la diabetes mellitus (14,3 %).

Las complicaciones quirúrgicas (tabla 2) se presentaron en 83 pacientes (20 %). De ellas, las vasculares fueron las más reportadas [43 (10,41 %)], seguidas de las urológicas [18 (4,35 %)].

La complicación vascular más frecuente fue la trombosis arterial, seguida por las hemorragias posoperatorias, la trombosis de la vena, pseudoaneurismas micóticos y la estenosis de la arteria renal.

Las complicaciones urológicas estuvieron presentes en 18 receptores (4,35 %), de ellas, las más frecuentes fueron las fístulas, seguidas de la estenosis de la unión ureterovesical.

Otras complicaciones reportadas fueron tres estallamientos renales por rechazo vascular acelerado, lo que obligó a una rápida nefrectomía del injerto —no hubo posibilidad de realizar una cirugía conservadora, y 16 infecciones del lecho quirúrgico. De estas infecciones, 6 estuvieron relacionadas con fístulas urinarias y 2 postoperatorias, probablemente vinculadas con la inmunosupresión.

En la serie se presentaron escasas complicaciones linfáticas (linfocele o linforrea) se recoge el 0,73 %. La incidencia media de linfocele publicada en el mundo oscila entre el 0,5 y el 20 %. La causa del linfocele se encuentra en un exceso de disección de los vasos ilíacos, capaces de lesionar los vasos linfáticos circundantes o a un sellado deficiente de los linfáticos del hilio renal durante la cirugía de banco.

Tabla 2. Complicaciones quirúrgicas en los pacientes trasplantados renales. Hospital CIMEQ. 1986-2020.

	Complicación quirúrgica	Pacientes	Media	Referencia mundial
	Arteriales			
Vasculares	Trombosis de la arteria renal	20	4,84 %	0,9-3,5 %
	Hemorragia posoperatoria	14	3,39 %	<12 %
	Aneurismas y pseudoaneurismas	2	0,48 %	<1 %
	Estenosis de la arteria renal	1	0,24 %	1-23 %
	Subtotal	37	8,95 %	6-30 %
	Venosas			
	Trombosis de la vena renal	6	1,45 %	4-6 %
	Subtotal	6	1,45 %	6-30 %
Urológicas	Fístulas urológicas	12	2,90 %	2-5 %
	Estenosis de la unión ureterovesical	5	1,21 %	1-4,5 %
	Reflujo vesicoureteral	1	0,24 %	
	Subtotal	18	4,35 %	2,5-27 %
Relacionadas con el injerto	Hematomas subcapsulares	3	0,73 %	
	Subtotal	3	0,73 %	
Linfáticas	Linfocele	3	0,73 %	0,5-20 %
	Subtotal	3	0,73 %	
Otras	Infecciones del lecho quirúrgico y de la herida	16	3,87 %	5-12 %
	Subtotal	16	3,87 %	
	Total	83	20 %	1-25 %

La incidencia de complicaciones quirúrgicas publicada en otras partes del mundo puede oscilar entre el 1 y el 25 %. Tal variabilidad se debe a la falta de un consenso en la clasificación de estas complicaciones, lo que provoca que en ocasiones ocurra un subregistro o una sobrestimación de estas.

La ocurrencia de complicaciones quirúrgicas no implica necesariamente la existencia de un problema relacionado con la técnica quirúrgica. Algunos factores, como la obesidad y la mayor edad del donante o del receptor, son capaces de generar mayor riesgo al aumentar las calcificaciones vasculares y la consecuente predisposición de

eventos trombóticos vasculares, así como las complicaciones urológicas. De igual manera, se debe destacar que los pacientes con enfermedades renales crónicas terminales presentan con mucha frecuencia un perfil cardiovascular desfavorable y otras condiciones que colaboran con la aparición de sangrados perioperatorios, como el tratamiento con antiagregantes plaquetarios o la existencia de disfunción plaquetaria.

El 10,2 % del total de pacientes trasplantados perdieron el injerto por complicaciones quirúrgicas ($p \leq 0,001$). El 2,7 % del total de pacientes trasplantados fallecieron por complicaciones quirúrgicas.



Figura 2. Relación del trasplante renal con las complicaciones quirúrgicas, la pérdida del injerto y fallecidos. Hospital CIMEQ. 1986-2020.

En el estudio realizado, no se logró demostrar que la edad y el sexo se pudieran relacionar con la mayor ocurrencia de complicaciones quirúrgicas. No así el tipo de donante –vivo o fallecido- que si fue significativo el número de complicaciones quirúrgicas relacionadas al donante de tipo fallecido.

Tabla 3. Complicaciones quirúrgicas postrasplante según tipo de trasplante renal. CIMEQ. 1986-2019.

Complicaciones	Donante		Total (%)
	Vivo	Cadavérico	
Quirúrgicas	16	67	83 (20 %)
Clínicas	11	62	73 (17,8 %)
Sin complicaciones	93	164	257 (62,2 %)
Total	120	293	413 (100 %)

(p=0,033)

La condición de un retrasplante previo, no se pudo demostrar en nuestra serie, que influyera en la aparición de complicaciones quirúrgicas.

Tabla 4. Complicaciones quirúrgicas en el primer y segundo TR. CIMEQ. 1986-2019.

Complicaciones quirúrgicas	Retrasplante		Total (%)
	No	Sí	
No	293	37	330 (80 %)
Sí	77	6	83 (20 %)
Total	370	43	413 (100 %)

En un estudio francés publicado en el año 2012 por Pillot y colaboradores analizaron en 200 trasplantados renales los factores que pudieron predisponer al desarrollo de complicaciones quirúrgicas postrasplante. En el mismo se reportaron 66 complicaciones quirúrgicas y los investigadores no precisaron que el tipo de donante (vivo o fallecido), la edad, el antecedente de un retrasplante, el sexo, la causa de la enfermedad renal crónica terminal, el índice de masa corporal de los trasplantados y la presencia de comorbilidad influyeran en la propensión para el desarrollo de complicaciones quirúrgicas. En este estudio el número de complicaciones presentadas se corresponden a la media de lo publicado internacionalmente.

Conclusiones

En nuestra experiencia, la ocurrencia de complicaciones quirúrgicas no implica necesariamente la existencia de un problema relacionado con la técnica quirúrgica. Algunos factores, como la obesidad y la mayor edad del donante o del receptor, son capaces de generar mayor riesgo al aumentar las calcificaciones vasculares y la consecuente predisposición de eventos trombóticos vasculares, así como las complicaciones urológicas. De igual manera, se debe destacar que los pacientes con enfermedades renales crónicas terminales presentan con mucha frecuencia un perfil cardiovascular desfavorable y otras condiciones que colaboran con la aparición de sangrados perioperatorios, como el tratamiento con antiagregantes plaquetarios o la existencia de disfunción plaquetaria.

Por otra parte, debemos señalar que, la presencia de complicaciones quirúrgicas encontradas en los trasplantados renales en el CIMEQ, se corresponden a la media de lo publicado internacionalmente, lo cual pudiera relacionarse con la recogida de datos exhaustivos que incluyeron las complicaciones quirúrgicas menores. Por todo lo anterior se puede concluir que los resultados pueden ser catalogados como muy buenos en este sentido.

Referencias Bibliográficas:

1. Valdivia Arencibia J, Almaguer López M, García A. Aplicación de un programa de nefrología en Cuba. *Nefrología*. 1992; 12: 158-92.
2. Valdivia Arencibia J, Hernández Rodríguez M, González Rapado L, Suárez Sabio O, Delgado Almora E. Evolución del TR en el hospital CIMEQ. *Invest Medicoquir*. 2002; 1: 32-8.
3. Kahan B, Ponticelli C. Principles and practice of renal transplantation. Surgical complications. London: Dunitz Martin Ltd; 2000.

4. Rosenthal JT. The transplant operation and its surgical complications. En: Danovitch JM, editor. Handbook of kidney transplantation. 2nd edition. Boston, Little, Brown and Co. 1996. p. 123-38.
5. Pirsch J. Long-term complications of kidney transplantation. London-Chicago: Remedica; 2003.
6. Wolff T, Schumacher M, Dell-Kuster S, Rosenthal R, Dickenmann M, Steiger J, Bachmann A, Gürke L. Surgical complications in kidney transplantation: no evidence for a learning curve. J Surg Educ. 2014; 71:748-55.
7. Barba Abad J, Rincón Mayans A, Tolosa Eizaguirre E, Romero Vargas L, Rosell Costa D, Robles García JE et al. Complicaciones quirúrgicas en el trasplante renal y su influencia en la supervivencia del injerto. Actas Urol Esp. 2010; 34:266-73.
8. Kamali K, Zargar MA, Zargar H. Early common surgical complications in 1500 kidney transplantations. Transplant Proc. 2003; 35:2655-6.
9. García de Jalón A, Pascual Regueiro D, Trivez Boned MA. Trasplante renal. Técnica y complicaciones. Actas Urol Esp. 2003; 27:662-77.
10. Beyga ZT, Kahan BD. Surgical complications of kidney transplantation. J Nephrol. 1998; 11:137-45.
11. Pillot P, Bardonnaud N, Lilliaz J, Delorme G, Chabannes S, Guichard G et al. Risk factors for surgical complications after renal transplantation and impact on patient and graft survival. Transpl Proc. 2012; 44: 2803-8

VARIACIONES A LA TECNICA DE EXTRACCIÓN MULTIORGÁNICA ABDOMINAL EN DONANTES FALLECIDOS A CORAZÓN LATIENTE PARA HIGADO Y RIÑONES

Simeón Antonio Collera Rodríguez, Julio Díaz Mesa, Oscar Suarez Savio, Belsis Díaz Rondón, Irma Fernández Maderos, Glenis Madrigal Batista, Janet Domínguez Cordovés, Sheyla Moret Vara, Norlan Bresle Hernández, Julio Valdivia Arencibia.

Introducción

Criterios de selección hepática.

La visión macroscópica del hígado es uno de los criterios de mayor valor. Son válidos los hígados que presentan un aspecto sonrosado, de tacto liso, consistencia blanda y borde agudo, sin apariencia esteatósica (moteado amarillo).

Los hígados con aspecto pálido, rojo-oscuro o cianótico no deben aceptarse por considerarse isquémicos y además aparecen duros al tacto y con borde romo. Con frecuencia, tras un examen macroscópico que sugiera alteraciones funcionales, debemos recurrir a la biopsia para descartar, de forma definitiva, el órgano; la esteatosis superior a 50% de la superficie, es la causa más frecuente para desechar este órgano.

Criterios de selección renal.

En principio todo donante que no presente una contraindicación general, con una edad menor de 70 años y sin enfermedad renal puede ser candidato para donar sus riñones. Lo que marca su utilización final es la visión macroscópica; en este sentido un riñón normal es aquel, que una vez perfundido, adquiere una palidez rosada homogénea, no tiene graves alteraciones anatómicas, no tiene cicatrices ni disminución de tamaño.

La isquemia fría debe ser siempre menor de 25 horas, dado que no se tienen, en estos casos, parámetros clínicos ni anatómicos que permiten predecir su viabilidad. No se

consideran casos puntuales como una ERC leve o una proteinuria menor de 1g; dado que son casos que se resuelven en el momento, junto a los equipos clínicos.

Conducta intraoperatoria.

El traslado al quirófano de los donantes en muerte encefálica es considerado un momento crucial de la extracción. Previamente al traslado se incrementará la fracción inspiratoria de O₂ en el ventilador. En el quirófano se deberá encontrar al anestesista y los cirujanos preparados por si se produce parada cardiaca y hay que actuar con rapidez. Las drogas inotrópicas se mantendrán según la evolución de los parámetros hemodinámicos. La administración de transfusiones será frecuente en los casos de extracciones multiorgánicas. De producirse parada cardiaca se realizará reanimación para mantener circulación efectiva.

En caso de no recuperar el ritmo cardiaco pueden extraerse rápidamente el hígado y los riñones, mediante enfriamiento y perfusión "in situ". Se aconseja la administración de manitol o furosemina antes del clampaje para mejorar la diuresis y disminuir la incidencia de necrosis tubular aguda. También se ha aconsejado administrar un alfabloqueador, tipofentolamina, para revertir fenómenos de vasoconstricción frecuentes en la etapa pre-extracción. Siempre es muy importante la utilización de heparina.

Un adecuado tratamiento del donante durante la fase de diagnóstico de muerte encefálica y durante el tiempo quirúrgico de la extracción, aseguran el funcionamiento de diferentes órganos postrasplante.

Técnica quirúrgica en la donación de órganos de Thomas Starzl.

El proceso de extracción de órganos tiene dos fases: cirugía in situ y cirugía ex situ.

La primera es la intervención que se practica en el donante de órganos. Su objetivo es la extracción de un órgano sano y viable. Es la que generalmente recibe el nombre de "extracción".

La Cirugía "ex situ" es la preparación final del órgano ya extraído y perfundido, que se efectúa fuera del cuerpo del donante. También recibe el nombre de cirugía de banco.

El proceso de donación multiorgánica en el fallecido mantenido hemodinámicamente conlleva la actuación y coordinación de varias disciplinas quirúrgicas que deben intervenir de forma simultánea.

La técnica de extracción multiorgánica clásica de Thomas Starzl consiste en que una vez que el donante esté en el quirófano, se coloca sobre la mesa en posición de decúbito supino; se sitúan dos rodillos en su espalda, a la altura de los hombros y del xifoides, que facilitarán posteriormente la esternotomía y la disección de la aorta a nivel diafragmático. Se administra cobertura antibiótica con una cefalosporina de segunda generación o con el antibiótico que previamente llevara en la UCI, si existiera algún cultivo positivo.

El anestesista debe procurar mantener la estabilidad hemodinámica del paciente, así como una adecuada oxigenación de los órganos hasta el momento de su extracción, practicando las medidas terapéuticas habituales en cualquier paciente sometido a una anestesia general. También se le colocará sonda nasogástrica. Se toman varias muestras de sangre (para Cross match, seroteca y tipaje) que serán repartidas a los diferentes equipos.

La incisión más utilizada por la mayoría de los equipos de extracción multiorgánica es la subcostal bilateral ampliada a xifoides, a 2-3 cm sobre el reborde costal, también llamada incisión de Mercedes, descrita por Thomas Starzl, en 1963, en Denver (EE.UU), en su primer trasplante hepático.

Después se procede a movilizar todo el paquete intestinal (maniobra de Catell), dejando al descubierto la vena cava inferior y la aorta inframesocólicas, desde la salida de la vena renal izquierda hasta su bifurcación en vasos ilíacos. Ambas (aorta y cava inferior) se disecan y se dejan listas para su posterior canulación. La cánula en aorta se introduce más tarde en dirección craneal, por encima de su bifurcación en arterias ilíacas y por la cava se desangra.

Se aprovecha este momento para ligar y seccionar la arteria mesentérica inferior a su salida de la aorta, con el fin de evitar, posteriormente, la pérdida de líquido de preservación hacia el intestino grueso. También en este paso se refiere la arteria mesentérica superior.

Por la cánula de la aorta abdominal se perfundirán posteriormente, con la solución de preservación los riñones (a través de las arterias renales) y el hígado (a través de la arteria hepática).

A continuación, se disecciona el hiato diafragmático rechazando el esófago y el estómago hacia la izquierda y seccionando el pilar esofágico derecho. A este nivel se disecciona la aorta y se deja una ligadura gruesa que permitirá luego cerrar la aorta, evitando el paso de líquido de preservación abdominal (rico en potasio) hacia los órganos de la cavidad torácica.

Realizadas estas maniobras, se estará en condiciones de efectuar la canulación y perfusión rápida de todos los órganos abdominales. En caso de necesidad, por inestabilidad con hipotensión profunda o parada cardiaca, habitualmente se debe proseguir la disección de los pedículos de los órganos abdominales.

Disección de los órganos abdominales

Si el paciente está estable, se continúa la disección de los órganos abdominales a extraer. A continuación, se disecciona la vena mesentérica superior a nivel retropancreático, justo en su entrada en el proceso uncino del páncreas y se deja referenciada; por ella se cánula posteriormente hasta llegar con la cánula a la vena porta. Es muy importante recordar que el hígado necesita aporte de sangre portal y arterial, por lo que la solución de preservación le debe llegar a través de la arteria hepática (vía aorta abdominal) y por la vena porta (vía vena mesentérica superior, inferior o esplénica, eje venoso esplenoportal). Se prefiere utilizar la vena mesentérica superior por su fácil acceso y localización.

Luego se disecan los elementos del pedículo hepático, colédoco, arteria hepática y vena porta. La arteria hepática se disecciona hasta su salida en el tronco celíaco (arteria hepática; arteria coronaria estomacal; arteria esplénica). A continuación, se secciona el colédoco lo más cerca posible del páncreas y se limpian las vías biliares, lavando la vesícula biliar y el hepatocolédoco con 150 mililitros de solución salina fisiológica. Llegado este punto, se valora por el grupo extractor la toma de una biopsia con trucut a nivel del lóbulo hepático izquierdo.

En este momento el anestesiólogo hepariniza al donante, empleando heparina sódica a dosis de 3 mg/Kg/peso del donante y clorpromazina de 25 a 50mg por vía endovenosa. Una vez pasados 3 minutos, se procede a canular.

Canulación

Equipo abdominal:

Aorta infrarrenal: cánula nº 24F.

1- Vena mesentérica superior: cánula nº 14F que se introduce hasta la porta.

2- Vena cava inferior infrarrenal: algunos equipos colocan una cánula a este nivel para el desangrado.

Pinzamiento / perfusión-hipotermia / desangrado

Se trata de una secuencia que debe realizarse de forma coordinada, previamente después de haber ligado la mesentérica superior y haber clampeado la aorta infra diafragmática. Simultáneamente se abren todas las cánulas de perfusión por la aorta y la vena mesentérica superior o por la porta. Las bolsas de perfusión se sitúan de 1 a 1,5 metros de la mesa quirúrgica y la solución de preservación es perfundida a 4°C.

Inmediatamente, se realiza un corte en la vena cava inferior por encima del diafragma, permitiendo el drenaje de todos los órganos y el desangrado, por la cánula en la cava infrarrenal se abrirá para el desangrado de los órganos abdominales.

La sangre y el líquido de perfusión se recogen con aspiradores. Se rellena la cavidad abdominal con suero fisiológico frío y hielo picado favoreciendo un rápido enfriamiento de los órganos (hipotermia tópica). Una vez comprobada la correcta perfusión de los órganos, estos pueden ser extraídos, pero se suspende cualquier otro soporte cardiocirculatorio.

Técnica de extracción rápida multiorgánica

En caso de inestabilidad hemodinámica con hipotensiones profundas, no remontables o peligro de parada cardíaca del donante durante el acto operatorio, se procede directamente a heparinizar, como en la técnica clásica y sin esperar los tres minutos, se cánula la aorta en el cayado, la arteria pulmonar y la aorta infrarrenal, clampeando, perfundiendo y se desangra como en la técnica clásica.

La vena mesentérica superior se puede canular a continuación, con el donante ya en parada cardíaca y a través de ella se perfunde por la porta. Una vez perfundidos y enfriados los órganos, se procede a la disección de estos, como en la técnica de extracción multiorgánica, pero con la dificultad añadida de disecar vasos exangües, que pueden ser dañados si no se posee experiencia en la técnica de extracción. También se requiere el empleo de mayor cantidad de líquido de preservación por aorta, ya que se perfunde todo el paquete intestinal. Si el donante hace una parada durante el acto operatorio, en ocasiones sólo es posible salvar el hígado y/o los riñones, por lo que las maniobras encaminadas a preparar la canulación aórtica deben ser realizadas inicialmente, tras comprobar la viabilidad de los órganos.

Otros tipos de técnica de extracción multiorgánica en bloque

Tras la inspección de los órganos, se diseca la aorta y la arteria pulmonar en el tórax y la aorta abdominal y la vena mesentérica superior (o inferior o esplénica) como en la extracción multiorgánica. El colédoco es seccionado distalmente y la vesícula biliar se abre a nivel del fondo, aspirando la bilis mediante irrigación con solución salina fisiológica. No se disecan más estructuras y la canulación, heparinización, clampeaje-

perfusión-desangrado, siguen los mismos principios que los descritos en la técnica de Starzl.

En el abdomen la técnica consiste en reseca en bloque la aorta y la cava inferior desde el diafragma hasta la porción infrarrenal de estos vasos (por encima de la cánula de perfusión) así como los órganos que se nutren o drenan. Se secciona el esófago abdominal y el yeyuno a nivel del ángulo de Treitz y se moviliza todo el intestino delgado y grueso dejando todo el espacio retroperitoneal a la vista. El bloque incluye el esófago abdominal, duodeno hasta el ángulo de Treitz, el páncreas, el hígado y ambos riñones con sus uréteres seccionados a nivel de su entrada en vejiga, todos ellos con sus arterias y venas, aorta y cava. El plano de despegamiento del bloque es entre los cuerpos vertebrales y los grandes vasos (cava y aorta). A continuación, se separan mediante cirugía de banco

Cirugía "ex situ" (cirugía de banco)

Los órganos extraídos se conservan inmersos en líquido de perfusión a una temperatura de 4°C. El órgano a trasplantar es preparado para que en el momento de su implante (fase de isquemia caliente) se limite a anastomosar las arterias, venas u otras estructuras (colédoco, uréter) en el mínimo tiempo posible.

El hígado se prepara mientras es perfundido de nuevo a través de la cánula portal con solución de preservación. Se elimina todo el tejido diafragmático y se regulariza el borde de la vena cava supradiafragmática donde drenan las tres venas diafragmáticas. Se refuerza la ligadura de la vena suprarrenal derecha y se revisan posibles puntos de sangrado en la cava supra, retro e infrahepática, que serían difícilmente controlados una vez desclampado el injerto hepático. A continuación, se prepara la arteria hepática, liberándola de tejido linfograso y simpático; ligando ramas que puedan sangrar tras el desclampeaje.

Algunos equipos son partidarios de reconstruir la arteria hepática en el banco si existieran anomalías de la misma (normalmente una hepática derecha de la arteria mesentérica superior); Starzles partidario de efectuar esta reconstrucción durante el

implante del injerto en el receptor, ya que se puede medir mejor la distancia entre los cabos y se evitan elongaciones y rotaciones que no pueden predecirse durante la cirugía de banco. Finalmente se practica una colecistectomía, con ligadura de la arteria cística y del conducto cístico y se vuelve a limpiar de bilis el colédoco, irrigándolo con solución de preservación.

El hígado puede ser dividido en dos lóbulos independientes. El lóbulo hepático izquierdo comprende los segmentos I, II, III y IV. El lóbulo derecho corresponde los segmentos V, VI, VII y VIII. En ocasiones, se debe reducir el tamaño del hígado por la disparidad de tamaño entre donante y receptor; en este caso se puede reseca uno de los lóbulos o los segmentos II y III, para que quepa en la fosa hepática.

En ocasiones se emplean los segmentos II y III como injerto para un receptor pediátrico y el resto del parénquima puede ser implantado a un adulto. Es el denominado "split" liver o partición hepática, que consiste en dividir el hígado en sus lóbulos derecho e izquierdo, cada uno con sus pedículos arteriales, venosos y biliares, así como su correspondiente drenaje por suprahepáticas, obteniendo dos injertos para dos receptores.

Estas técnicas se efectúan habitualmente en el banco; mientras se corta el parénquima se van ligando las estructuras vasculares y biliares que se seccionan y la superficie cruenta de corte se trata con sustancias hemostáticas; aun así, son frecuentes las hemorragias y bilirragias posimplante, por lo que recientemente se está practicando la partición del injerto durante la cirugía "in situ" en el fallecido, consiguiendo mejor control de las estructuras seccionadas.

Variantes anatómicas de la arteria hepática

La literatura informa variaciones anatómicas en las arterias de las regiones hepática y peripancreática que han sido descritas, en 34% de los pacientes sometidos a angiografías preoperatorias del tronco celiaco y de la arteria mesentérica superior. Estas variaciones pueden complicar seriamente algunas intervenciones, al alterar la

disposición de los elementos en el hilio de los órganos; o hacer impracticable algunos actos quirúrgicos complejos, como el trasplante hepático.

En la literatura se describen diferentes disposiciones anatómicas de la arteria hepática, de las cuales hacemos referencia.

Tipo I: Es la anatomía normal. Arteria hepática común naciendo del tronco celiaco para formar la arteria gastroduodenal y la hepática propia, y la arteria propia dividiéndose en la rama derecha e izquierda.

Tipo II: arteria hepática derecha que nace de la arteria mesentérica superior.

Tipo III: arteria hepática izquierda que nace de la arteria gástrica izquierda (arteria coronaria estomáquica).

Tipo IV: la arteria hepática derecha y la izquierda nacen de la arteria mesentérica superior y la gástrica izquierda.

Tipo V: la arteria hepática común nace como una rama de la arteria mesentérica superior.

Tipo VI: la arteria hepática común nace directamente de la aorta.

La revisión de la literatura acerca de la anatomía del tronco celíaco nos muestra múltiples variedades en cuanto a su origen y división en sus ramas clásicas. Para verificar dichas variedad es de indiscutible valor anatomo-quirúrgico, se han efectuado disecciones anatómicas en fallecidos adultos y se ha comprobado que el mayor porcentaje corresponde al tipo de bifurcación hepatoesplénica con 50% de los casos. Llama la atención el alto porcentaje de casos en que la arteria hepática nace independiente del tronco celiaco (20%), así como la ausencia de dicho tronco vascular (10%). La longitud promedio del tronco celíaco es de 2,22cm, con una desviación estándar de 0,59 cm. La arteria gástrica izquierda se origina como promedio a 1,32 cm y con una desviación estándar de 0,80 cm. Entre el tronco celíaco y la arteria

mesentérica superior existe una distancia promedio de 2,35 cm. con una desviación estándar de 0,50 cm.

El calibre del tronco celiaco varía entre 8 y 40mm cuando se presenta en forma típica. Como se describe generalmente, origina tres ramas: la arteria hepática común, la gástrica izquierda o coronaria estomáquica y la esplénica, llamado también tronco hepato-esplénico gástrico; esta forma de distribución del tronco celíaco con sus tres ramas solo se observa en 55% de las personas, pues con frecuencia falta una de sus ramas típicas.

Así, por ejemplo, se observa que el tronco celíaco puede emitir la arteria gástrica izquierda y formar el tronco hepato-esplénico (3-5%), puede emitir la arteria hepática común y formarse un tronco gastroesplénico (5,5%) u omitir la arteria esplénica y formar el tronco hepatogástrico (1,5%). Todos los clásicos de la anatomía describen la presencia del tronco celíaco, pero es Netter el único que describe las variantes antes mencionadas.

Variaciones realizadas a la técnica de extracción multiorgánica

En el proceso de preparación del donante, éste se coloca en decúbito supino, con un calzo dorso lumbar a nivel de la duodécima costilla; se realiza antisepsia con agua jabón y Iodo povidona, desde el tercio inferior del tórax hasta el tercio superior del muslo, donde se colocan paños de campo, justo a nivel del quinto espacio intercostal, en dirección cefálica, otro en dirección caudal, desde el pubis cubriendo los miembros inferiores y dos paños laterales derecho e izquierdo a nivel de la línea axilar posterior.

La primera variación a la TEM consisten hacer la incisión media desde el sexto espacio intercostal hasta el pubis y una incisión subcostal a 3 cm por debajo del reborde costal. La incisión derecha llega hasta la línea axilar posterior y la izquierda hasta la línea axilar media, se abre por planos y a la derecha del esternón se seccionan los cartílagos séptimo y sexto, para que el colgajo derecho tenga mayor efecto bisagra y así obtener un mejor campo operatorio. Los flaps superiores se fijan a ambos lados del tórax y los inferiores al muslo, en su cara anterior, con ligadura gruesa.

Lo anterior contribuye a la mejor disección de los órganos y mejor extracción, logrando un mejor campo operatorio.

Se extirpan ganglios para tipaje y crossmatch, con vista a determinar la compatibilidad de los riñones con el receptor y se realiza la maniobra de Cattel ampliada, que consiste en seccionar la línea blanca de Told, elevando todo el colon derecho y el transversal, desplazándolos más allá de la línea media del abdomen hacia la izquierda, donde se visualizan la arteria aorta y la vena cava inferior, hasta nivel del promontorio, procediendo a colocar doble ligadura a nivel de la arteria aorta y de la vena cava. A este nivel se ligan, tanto la aorta como la cava distalmente, creando un corto circuito donde se mejora la irrigación sanguínea de los órganos abdominales a extraer (hígado y riñones).

Esta es la segunda variación a la TEM, que mejora la irrigación de los órganos intrabdominales, en donantes con condiciones de arritmia, hipotensión o bradicardia, que comúnmente se presentan en ellos y así eliminar los metabolitos ácidos y evitar la elevación del lactato en sangre.

Se hace entonces la ligadura de la arteria mesentérica inferior y se continúa hacia arriba disecando la arteria mesentérica superior, la cual que referida por encima de la vena renal izquierda. Posteriormente se disecciona la vena cava inferior por encima de las venas renales e infrahepática, refiriéndolas con una ligadura para posterior corte y desangrado, a diferencia de la TEM que realiza el desangrado a nivel de la cava infrarrenal con sonda. Este proceder facilita la perfusión adecuada, permitiendo la salida más rápida del líquido de perfusión, porque evita que se dilaten las venas renales y no aumente la presión del líquido de perfusión y se produzca edema infrarrenal.

Otra variante a la TEM es que no se disecan el hilio hepático y sus estructuras, ni se liga la arteria gastroduodenal superior. Dejándola sin ligar, se asegura la irrigación en el colédoco distal y cuando se procede a la perfusión, el colédoco distal queda perfundido con la solución de preservación. La TEM si disecciona el pedículo hepático y liga la arteria

gastroduodenal superior, por lo tanto, desde un inicio deja sin irrigación el colédoco distal.

Se disecciona el colédoco, dejándolo referido con ligadura lo más próximo posible al páncreas, a diferencia de la TEM, que en este momento, realiza ligadura distal, sección del colédoco y apertura del fondo de la vesícula biliar, para lavado de la misma y de las vías biliares extrahepáticas, con 150 ml de suero fisiológico. En las variaciones, este paso se deja para el final y así se mantiene el colédoco irrigado, ya que, durante la sección del mismo, siempre quedaría un pequeño vaso sanguíneo que sangra a nivel de la pared del colédoco, lo que evita la utilización del electrocogulador, con posible daño al tejido. Todo lo anterior mejora la irrigación y la perfusión del órgano a extraer.

Otra variación es que, a diferencia de la TEM, se secciona y liga la cabeza del páncreas, porque se extraen hígado y riñones y no páncreas. Esto se hace con ligadura premilene número 0 ó 1, lo que permite visualizar la vena esplénica, la cual se disecciona y liga, dejando referidas con una doble ligadura la vena mesentérica superior e inferior para, posteriormente, perfundir a este nivel. En este momento se liga y secciona el colédoco distal, se abre el fondo vesicular y se lavan la vesícula biliar y las vías biliares extrahepáticas con 150 ml de suero fisiológico.

Otra variación es, que al tener preparados los pedículos para comenzar la perfusión, (la arteria aorta infrarrenal y las venas mesentéricas superior e inferior), en este momento es que se disecciona la arteria aorta infradiafragmática, a nivel del hiato diafragmático, dejándola referida con una sutura premilene número 0 ó 1, para evitar el paso del líquido de la perfusión a los órganos torácicos y no anteriormente como la TEM, que disecciona la arteria aorta infradiafragmática sin tener listos los pedículos para la perfusión. Este paso se deja para el final porque, si se produce alguna lesión a este nivel, no están listos los pedículos para canular y, por lo tanto, se retrasan la perfusión y la extracción.

De forma general, en ambos métodos se administra la heparina y clorpromazina. Posterior a los 3 minutos, se canulan por la aorta infrarrenal y por la arteria mesentérica

superior y se ligan la arteria mesentérica superior y la aorta infradiafragmática, que anteriormente se habían dejado referidas, comenzando la perfusión, tanto por la aorta infrarrenal como por la mesentérica superior, (inicio de los tiempos perfusión y de isquemia fría), procediendo al desangrado por la cava supradiafragmática y por la cava infrahepática. Posteriormente se aplica hielo fragmentado en la superficie hepática y en la zona renal, hasta que termine la perfusión. No se realiza ninguna maniobra durante este proceder, después de terminada la perfusión, se extrae el hígado, seccionando el pedículo arterial hepático con el parche de Carrel, la porta a nivel de las mesentéricas y los pedículos de fijación hepática. Posteriormente se coloca el hígado en una nevera, dentro de una doble bolsa con líquido de perfusión.

Respecto a la extracción de ambos riñones, se realiza insitu, con sus pedículos arteriales y venosos, manteniéndose parches de la aorta y de la vena cava, así como ambos uréteres bien pegados a la vejiga y se colocan en una nevera con hielo, en una doble bolsa con líquido de perfusión.

Análisis de las ventajas obtenidas con las variaciones a la TEM

En el estudio que se realizó en 71 donantes (34.97 %) con la TEM y 132 donantes (65.02%), con VATEM, permitió definir diferentes ventajas, que se relacionan a continuación:

-Primera: Adecuada visualización de los órganos abdominales, al ser más amplio el campo operatorio, por un mayor efecto bisagra, a nivel de hipocondrio derecho y mejor exposición de la glándula hepática, no teniendo necesidad de colocar un ayudante a este nivel con un separador metálico que traería como consecuencia lesiones a nivel de la glándula.

-Segunda: Incremento de la irrigación de los órganos intrabdominales, en especial, en donantes que presentaron arritmias, hipotensión o bradicardia que comúnmente pueden haber estado presentes en ellos, por la acción de la doble ligadura a nivel de la arteria aorta y vena cava a nivel del promontorio.

-**Tercera**: Al realizar el desangrado por la vena cava infrahepática y venas suprahepáticas, facilita la perfusión adecuada y la rápida salida del líquido de perfusión por las venas renales evitando que no se dilaten las mismas y, de este modo, la presión del líquido de perfusión no aumenta y no produce edema intrarrenal, al tener una salida rápida del líquido de perfusión por la acción de disecar la vena cava inferior por encima de las venas renales e infrahepática, a diferencia de la TEM que realiza el desangrado por las venas suprahepáticas y a través de sonda a nivel de la cava infrarrenal.

- **Cuarta**: No se diseca el pedículo hepático y así se mantiene la irrigación y la posterior perfusión del colédoco distal, por efecto de la no disección y ligadura de la arteria gastroduodenal superior, que la TEM sí la liga y secciona.

- **Quinta**: Continúa la irrigación del colédoco, al dejar su disección y corte para el final, con lo que se evita el sangrado de pequeños vasos sanguíneos que irrigan su pared y la no utilización del electrocuagulador.

- **Sexta**: Se logra disecar un mayor parche venoso portal y referir con doble ligadura la vena mesentérica superior e inferior para su posterior canulación y perfusión del hígado a este nivel, al seccionar y anudar con doble ligadura la cabeza del páncreas, cuando no se va a realizar la extracción del mismo, En este momento se pasa a ligar y seccionar el colédoco distal y se abre el fondo vesicular, lavando la vesícula y las vías biliares extra hepáticas con 150 ml de suero fisiológico.

-**Séptima**: Realizarla disección de la arteria aorta infradiafragmática, a nivel del hiato diafragmático, seccionando el diafragma y el ligamento diafragmático derecho, dejándola referida con una sutura gruesa para evitar el paso del líquido de la perfusión a los órganos torácicos. Este paso se dejapara el final porque, si se produce alguna lesión a este nivel, no están listos los pedículos para canular y, por tanto, se retrasa la perfusión y la extracción lo que constituye una variación metodológica a la técnica.

Técnica de extracción rápida

En las variaciones a la técnica TEM, en caso de inestabilidad hemodinámica con hipotensiones profundas y peligro de parada cardíaca del donante durante el acto operatorio, se procede directamente a heparinizar, sin esperar los tres minutos. Se canula la aorta infrarrenal. Además, se pinza la aorta infradiafragmática y se inicia la perfusión por la aorta infrarrenal, el desangrado por la cava infrahepática e infrarrenal y las venas suprahepáticas. A su vez la vena mesentérica superior se liga con el donante ya en paro cardíaco.

Una vez perfundidos y enfriados los órganos, se procede a la disección del hígado y de los riñones, con la dificultad añadida de disecar vasos exangües, que pueden ser dañados si no se posee experiencia en la técnica de extracción. También se requiere el empleo de una mayor cantidad de líquido de preservación por aorta, ya que se perfunde todo el paquete intestinal, comprobándose la viabilidad de los órganos.

La disfunción primaria del injerto y las complicaciones biliares que se presentaron en los hígados implantados se recogieron gracias a la cooperación de los equipos de las Unidades de Cuidados Intensivos y de los Grupos de Trasplante Hepático de los diferentes hospitales donde se siguieron los pacientes trasplantados.

Para la extracción de órganos es obligatorio contar con la autorización de la parte del donante. Durante años, en Cuba se recogió la disposición de donar los órganos de cada persona en su documento de identidad (carnet de identidad), aunque siempre, al final, se pedía la autorización del familiar responsable o de su representante legal.

El primer paso es la declaración oficial de muerte encefálica, que se basa en la Resolución para la determinación y certificación de la muerte en Cuba. Durante todo el proceso de trasplante se respetaron siempre todos los principios bioéticos establecidos de respeto a la autonomía y a la dignidad humana, la beneficencia, la no maleficencia, la justicia, la responsabilidad y la solidaridad humana, así como la confidencialidad y la veracidad; y se cumplieron estrictamente los protocolos de actuación médica orientados por el MINSAP.

Soluciones de preservación utilizadas en el DF (DF) a corazón latiente

A través de los años se han utilizado diferentes soluciones de preservación de los órganos a trasplantar. Las más conocidas son las de la Universidad de Wisconsin, de Estados Unidos de Norteamérica, la Celsior y la HTK. La solución de Wisconsin está reconocida como la más efectiva a nivel mundial, por su eficacia en la preservación de órganos muy sensibles a la isquemia, aunque es muy costosa y debido a que esta solución solo se fabrica y comercializa por una firma norteamericana, unido al injusto bloqueo aplicado a Cuba por el gobierno de los Estados Unidos, no fue posible continuar su compra e importación por terceros países. La solución HTK también es muy utilizada; es una mezcla de tres aminoácidos, entre ellos la histidina, que desarrolla una acción tampón muy importante en la preservación de los órganos, y es menos viscosa que la Wisconsin, pero se necesitan mayores volúmenes para alcanzar los mismos resultados. Con la Celsior también se logran altas tasas de buena preservación. El uso de cualquiera de estas soluciones previene la insuficiencia renal en los implantes, según aparece en estudios comparativos realizados:

Todavía se está buscando la solución ideal de preservación de órganos y que esté al alcance de todos los grupos que se dediquen a esta actividad tan importante para asegurar la calidad de vida a enfermos con insuficiencia terminal de alguno de sus órganos vitales. Con estas intenciones se destacan las publicaciones de Parsons RF y colaboradores y de Adam R y colaboradores entre otros, que están diseñando soluciones con una composición electrolítica similar a los líquidos intracelulares y adicionando elementos que disminuyan la acción nociva de los productos del metabolismo celular que aparecen durante la fase de isquemia fría y de reperfusión del órgano.

En esta investigación se usaron todas, de acuerdo a la disponibilidad de las mismas en el país. Los resultados no variaron de una a otra.

Tiempos de perfusión, extracción e isquemia fría según la (TEM) y las (VATEM)

Tiempo de perfusión en donantes fallecidos a corazón latiente.

El tiempo de perfusión se agrupó en 4 intervalos, como sigue: de 10 a 15 minutos, de 16 a 20 minutos, de 21 a 25 minutos y de 26 a 30 minutos. El menor tiempo de perfusión fue de 10 a 20 minutos por la TEM en 47 donantes (66.1%) y con las variaciones de la técnica de extracción multiorgánica (VATEM), 112 donantes (84.8%); lográndose una disminución del tiempo de perfusión con las VATEM.

El tiempo de perfusión también depende de la solución de preservación que se use, pues el volumen total a pasar, depende del tipo de solución; cuando se trata de Wisconsin se pasan 4 litros, Celsior y HTK, 8 litros, no obstante, el tipo de solución empleada, el tiempo de perfusión se ha mantenido por debajo de los 20 minutos. Al disminuir el tiempo de perfusión se está disminuyendo el tiempo de isquemia fría y por lo tanto la preservación y calidad del órgano es mucho mejor.

El tiempo de perfusión reviste gran interés en la preservación del órgano. Se ha demostrado que los riñones pueden conservarse de forma segura durante 30 horas, con almacenaje en frío (entre 0°C y 4°C) y durante 72 horas en perfusión continua. Con esto se logró que el trasplante renal de DF de ser un procedimiento urgente a un procedimiento de urgencia relativa. La demora depende del tiempo necesario para realizar el tipaje y cross-match del donante y del receptor (si bien para algunos órganos no se considera imprescindible); de transportar los órganos con premura, cuando se seleccionan receptores de áreas geográficamente distantes y de preparar al receptor seleccionado para cirugía de urgencia relativa. Las ventajas de la isquemia fría se centran en la inmersión en hielo a 4°C para reducir al máximo el metabolismo.

Otros autores señalan que el tiempo de perfusión para mantener la preservación sin la hipotermia, es la técnica de preferencia para los órganos debido a que es simple, no requiere de equipo sofisticado y permite el transporte con facilidad. El beneficio de la hipotermia ocurre debido a que disminuye el metabolismo. Los órganos expuestos a la

isquemia normotérmica permanecen viables por períodos relativamente cortos de tiempo, usualmente menos de 1 hora.

Se recogen también experiencias como las de Wight J y colaboradores con el uso de máquinas de perfusión pulsátil, pero que no se han generalizado por los altos costos que adicionan al proceso del trasplante.

La mayoría de los países, incluyendo Cuba, utilizan la preservación hipotérmica con el almacenamiento en frío, el órgano se irriga con una solución de preservación fría y se coloca en una bolsa estéril, inmersa en la solución de preservación. Esta bolsa, a su vez, se introduce en otra bolsa estéril colocando el órgano en una nevera con hielo fragmentado alrededor de la que contiene el órgano, colocado con mucha delicadeza dentro de la nevera. Las ventajas de este tipo de técnica son: disponibilidad casi universal y la facilidad de transporte.

Existe el consenso de que la preservación de un órgano comienza cuando se identifica un donador y el estado hemodinámico del donador debe ser mantenido adecuadamente para prevenir el daño al órgano, antes de su recuperación y preservación. Un órgano puede ser lesionado debido a la inestabilidad cardiovascular e hipotensión. Durante la operación, para recuperarlo, la isquemia caliente debe ser minimizada y el órgano enfriado rápidamente in situ. Luego, el mismo se mantiene en un estado hipotérmico y se conserva en este estado hasta que sea trasplantado. El tiempo de isquemia fría debe ser mantenido dentro de los límites prescritos para el órgano en particular.

Con relación a la perfusión del hígado, algunos grupos como el de Martínez Jorge C en Chile, proponen dos vías para la perfusión. Una con perfusión aórtica y portal; y otra con perfusión aórtica exclusiva. Según sus resultados, los tiempos de isquemia total son similares con ambas técnicas, aunque con la segunda variante, el procedimiento es más rápido y economiza solución preservante.

Otro aspecto que requiere atención es la forma en que se perfunden los órganos. Cuando se comparan los riñones perfundidos de forma brusca frente a aquellos

perfundidos de forma suave y progresiva, a pesar de que en ambos grupos de órganos se consiguieron flujos de perfusión medios similares, el grupo de perfusión brusca mostró valores medios de presión de perfusión y resistencia vascular mayores. La concentración de metabolitos de óxido nítrico fue también más alta, además, los riñones de este grupo mostraron más edema tubular y retracción glomerular llegando a la conclusión de que la perfusión hipotérmica brusca y forzada del riñón aislado no permite conseguir un flujo de perfusión mayor. Al contrario, de forma global los resultados hidrodinámicos e histológicos son de peor calidad en comparación a los órganos perfundidos de forma suave y progresiva, por lo tanto, el tiempo de perfusión no solo influye en el resultado del injerto posimplante, sino la forma en que se administran las soluciones de preservación.

Tiempo de la extracción en el DF a corazón latiente

Otro aspecto de gran importancia en todo el proceso de la extracción multiorgánica en donantes fallecidos a corazón latente, es la disminución del tiempo de extracción. En este estudio se observó que ha disminuido a medida que el equipo de extracción fue ganando en experiencia y con la aplicación de las variantes a la TEM, teniendo 68.9% (140 donantes) entre 61 y 90 minutos.

Como se conoce, mientras más rápido es el proceso de extracción de los órganos, menos tiempo estarán expuestos al medio ambiente del quirófano y a la manipulación por parte de los cirujanos, en espera de colocarlos en una nevera a 4°C para su traslado y conservación. Esta investigación demostró también que se gana tiempo en la extracción, con la variante a la técnica que consiste en el desangrado a nivel de la cava infrahepática y cava suprahepática, saliendo el líquido de perfusión procedente del hígado y de ambos riñones con mayor facilidad, sin tener que aumentar la presión de perfusión; por tanto, el tiempo de extracción disminuye y cumple con todos los pasos que se requieren al realizar la técnica.

Tiempo de isquemia fría en DF a corazón latiente

El tiempo de isquemia fría es el periodo que transcurre entre el inicio de la perfusión, la extracción de los órganos correspondientes y su almacenamiento en la nevera a 4°C, hasta el momento de su implante en el receptor y la revascularización.

Se considera fundamental para la viabilidad del órgano, de ahí que se insista en que mientras más rápido se termine la disección y se coloque el órgano en la nevera de almacenaje y se transporte con mayor rapidez, menos será el daño del mismo y menor la posibilidad de disfunción una vez implantado, como se demuestra en las publicaciones de los grupos de Asderakis A Salahudeen AK, Rauen V y Martínez Jorge C

En esta investigación, 196 órganos tuvieron un tiempo de isquemia fría de hasta 9 horas (122, entre 8 y 9 horas; y 74, entre 6 y 7 horas), que demuestra cómo a medida que los cirujanos dominaban el procedimiento y fueron llevando a la práctica las variantes de la técnica, se pudo disminuir significativamente este índice tan importante.

El tiempo de isquemia fría repercute no solo en la viabilidad del órgano. Está demostrado que cuando se prolonga, favorece el rechazo agudo, por Ruiz Jorge OM y colaboradores; y el índice de complicaciones posoperatorias, como la estenosis biliar, por Gabrielli M y colaboradores.

En numerosos estudios se plantea la posibilidad de poder prevenir o incluso tratar el daño celular que se produce por isquemia-reperfusión, durante la extracción y trasplante del órgano.

La hipotermia es la única situación que permite mantener al órgano con opciones de viabilidad al ser trasplantado. El lavado rápido de los órganos, con su posterior inmersión en el medio de preservación, a 4°C, intenta prolongar la viabilidad celular, por lo que, al prolongar la isquemia fría, estamos aumentando las lesiones celulares. Este estado, que posibilita la movilidad del injerto de una ciudad a otra, o incluso entre países, no sólo protege al órgano, también puede dañarlo. La isquemia fría produce

lesiones celulares específicas, que son más graves cuanto más tiempo tarde el órgano en ser trasplantado.

Se ha comprobado la existencia de dos efectos combinados, que inducen lesión del órgano por isquemia: el primero, la isquemia-hipotermia (período que comprende la extracción del riñón e hígado y su preservación a 4°C). El segundo, la isquemia-reperusión (que abarca el tiempo de sutura vascular y revascularización del injerto). El primer período produce alteraciones en la producción energética de la célula, con pérdida del ATP, paso del metabolismo aerobio al anaerobio, con acidosis láctica intracelular, acúmulo de calcio citoplásmico y destrucción mitocondrial. En el segundo período (isquemia-reperusión), los cambios del órgano se relacionan con el calentamiento del mismo, con producción masiva de radicales libres de oxígeno (por reacción del oxígeno con la hipoxantina, produciéndose aniones superóxido y peróxido de hidrógeno), lesiones por células inflamatorias, leucocitos y linfocitos activados; activación de enzimas proteolíticas calciodependientes y, en último término, disfunción endotelial con hipoperfusión del órgano.

Por todas estas razones, se ha comprobado que el tiempo de isquemia fría corto optimiza los resultados de los trasplantes efectuados con donantes con criterios extendidos, como lo demuestran Gallego Valcarce E y colaboradores

La coordinación del equipo de extracción multiorgánica (cirujanos, anestesistas y técnicos) con el equipo responsable del implante, es la clave para disminuir los tiempos de isquemia y evitar aquellos errores que serían fatales para la evolución del implante, con tan solo la comunicación adecuada.

Disfunción primaria del injerto en implantes hepáticos de acuerdo a la técnica de extracción multiorgánica utilizada

La disfunción primaria del injerto, depende de múltiples factores y es el resultado de la interrelación de ellos, donde se destacan, el acortamiento de los tiempos de isquemia fría y de recalentamiento. Estos últimos pueden mejorarse a través del perfeccionamiento y acumulación de experiencia quirúrgica individual y de grupo, por lo

que el trasplante debería ser una técnica reservada para cirujanos expertos y muy dedicados.

Por otra parte, se han identificado, otros factores de riesgo de la disfunción primaria del injerto que no solo se relacionan con el tiempo de isquemia fría, como son la edad del donante, los años en diálisis y el tiempo de estadía en la UCI, como bien explican Cheng YF y colaboradores y Kim WR y colaboradores.

En la disfunción primaria del injerto también influyen otros factores, entre los que se señalan la demora para contar con el salón de operaciones en óptimas condiciones, la prueba cruzada previa, utilizando suero congelado de todos los posibles receptores, la actualización periódica del suero que se almacena en la seroteca y la adecuada coordinación de los diferentes especialistas implicados.

Finalmente, cabe la posibilidad de disminuir la frecuencia o la gravedad de la disfunción primaria del injerto con el empleo de una inmunosupresión inicial menos tóxica, como lo afirman los grupos de Cervera C, Germani G y Mehta D.

Con la práctica de las variantes a la técnica de extracción múltiple de órganos y la ejecución de los protocolos de actuación establecidos, se logran mejorar muchos de estos indicadores y se obtiene un mayor número de órganos viables, que aseguran una mejor evolución pos implante.

Complicaciones biliares encontradas en implantes hepáticos de acuerdo a la técnica de extracción multiorgánica utilizada

Las complicaciones derivadas de la reconstrucción de la vía biliar son consideradas, aún hoy, el talón de Aquiles del trasplante hepático.

Starzl y colaboradores, desde sus primeras comunicaciones, informaron una mortalidad de hasta 50%, secundaria a éstas. Hoy en día, debido a los avances en su tratamiento, los casos de mortalidad no superan 10% a 15%; sin embargo, la morbilidad es aún relevante, con una incidencia que varía entre 10% y 30%. Estas altas tasas de

complicaciones biliares posteriores al trasplante hepático, alertan acerca de la inherente sensibilidad del epitelio biliar al daño por isquemia, en comparación con el hepatocito o el endotelio vascular. Las estenosis y las filtraciones o fugas biliares son las complicaciones más frecuentes. Éstas se pueden presentar en cualquier momento de la etapa postrasplante y, con frecuencia, sus manifestaciones clínicas se pueden confundir con otras complicaciones infecciosas o inmunológicas del trasplante.

Pese a los avances en la técnica quirúrgica y cuidados perioperatorios del paciente trasplantado, las complicaciones biliares constituyen un desafío terapéutico para los equipos interdisciplinarios que se dedican a la atención de estos enfermos. Existen importantes experiencias con el tratamiento endoscópico como una alternativa atrayente en el tratamiento de éstos pacientes al ser menos invasivo, de utilidad diagnóstica y terapéutica y al tener un bajo índice de complicaciones, como los publicados en otras investigaciones.

La incidencia de complicaciones biliares en las series iniciales se presentaban hasta en 50% de los trasplantados, pero, desde hace años, estas cifras han ido descendiendo y se publican series entre 9% y 30%, con una media de 17,3%. Este descenso se explica a partir del refinamiento en la técnica quirúrgica, los métodos de preservación del órgano y el desarrollo de los diferentes esquemas de inmunosupresión.

El grupo de Muñoz Maya OG, de Medellín, Colombia, reportan 9,84% de complicaciones en el trasplante hepático, pero de ese total, 84% como complicaciones biliares, 64% de estenosis anastomótica y 20% de estenosis no anastomótica. Santos O y colaboradores, también de Colombia, encontraron un predominio de la estenosis de la vía biliar reconstruida y dentro de ellas la estenosis no anastomótica, que es más temprana y se explica por isquemia y daño inmunológico del epitelio biliar por desvascularización; sin embargo, la estenosis anastomótica es más tardía y se debe fundamentalmente a factores técnicos.

De ahí la eterna discusión de usar o no la sonda en T durante la anastomosis colédoco-colédoco de la reconstrucción, para evitar la estenosis, como bien se muestra

en las publicaciones de López Andujar R y colaboradores y Sun N y colaboradores. Aunque no se ha logrado llegar a un consenso, muchos autores aseguran que el uso de la sonda en T favorece la estenosis de la anastomosis, por la asociación significativa que se establece entre ambas.

Dentro de las variantes a la técnica de Starzl que se proponen en esta investigación, hay dos que influyen en este problema de la estenosis de la vía biliar. Con el cierre y ligadura de la aorta y de la vena cava a nivel del promontorio, se mejora la irrigación de los órganos intrabdominales durante el proceso de extracción, disminuyendo la posibilidad de la isquemia. Con la no ligadura de la arteria gastroduodenal, que es la responsable de la irrigación del tercio distal del colédoco, se mantiene una buena irrigación y perfusión del mismo y se evita el sufrimiento del epitelio de la vía biliar, que es la causa fundamental de la estenosis.

Cuando se presentan dificultades técnicas, que no son infrecuentes en estas intervenciones, o hay disimetría importante en el calibre de los extremos de la vía biliar a anastomosar, se prefiere hacer la hepático-yeyunostomía, aunque tenga un índice de complicaciones mayor que la colédoco-coledocostomía, según indica el grupo de Varela Sánchez Z.

Conclusiones

Las variaciones a la técnica de extracción multiorgánica de abdomen, de DF a corazón latiente, demostraron su utilidad para hígado y riñones.

En cuanto a las variables: edad, sexo, estadía en la unidades de cuidados intensivos, causa de muerte encefálica y número de extracciones por año, no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos, mientras que los tiempos de perfusión, de extracción y de isquemia fría, fueron menores en las extracciones realizadas con las variaciones a la técnica, lo que favoreció una mejor conservación de los órganos y una disminución de la disfunción primaria del injerto y de las complicaciones biliares en los implantes hepáticos.

Referencias Bibliográficas:

1. Morales JM, Domínguez Gil B. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *J Hyper* 2005; 23: 1609-1616.
2. Matesanz R. Factors that influence the development of an organ donation program. *TransplantProc.* 2004; 36:739-41.
3. Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, Hermainn G., Britain RS. Homotransplantation of the liver in human. *Surg Ginecol Obstet.* 1963; 117: 659-76.
4. Starzl TE. Experience in hepatic transplantation. Philadelphia; W B Saunders Co; 1969.
5. Starzl TE, Hakala T, Shaw B, Hardesty RI, Rosenthal TJ. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *SurgGynecol Obstetric.* 1984; 158: 223-27.
6. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw B. A growth factor in the fine vascular anastomoses. *SurgGynecol Obstetric.* 1984; 159: 164-65.
7. Silveiro IL, Olivera de Mendoza AE, Vasconcelos G. Conocimiento del equipo de enfermería sobre muerte encefálica y la donación de órganos. *Enf Global.* 2014; 36: 179-192.
8. Color Ibañez A. Mantenimiento del donante potencial de órganos en muerte encefálica. Tesis de Grado. Universidad de La Coruña, España, 2015.
9. Franco Gou R. El procedimiento isquémico como estrategia quirúrgica útil en el trasplante de órganos abdominales. Tesis de Grado. Departamento de Fisiología, Universidad de Barcelona, 2016.
10. Valdivieso A. Guía de trasplante de órganos abdominales. Ed. Asociación Española de Cirujanos; Madrid, 2016: 96-109. ISBN: 978-84-16585-24-3.
11. Abdo A. Trasplante hepático utilizando donantes con criterios ampliados: función inicial del injerto y sobrevida del receptor. Tesis doctoral. Hospital CIMEQ; 2007.
12. Romero Sánchez RE, Landín Sorí M, García Rodríguez M, Castell-Florit Serrate P. Trasplante de órganos en Cuba: una expresión de intersectorialidad en el área clínica. *RevCub Salud Pública.* 2014; 40 (4): 412-21.

13. Álvarez Avell JM, Santos JA. Análisis de los aspectos bioéticos en los programas de donación en asistolia controlada. *Acta Bioética*. 2014; 20 (1): 9-21.
14. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Resolución # 857 sobre el Reglamento para la donación y trasplante de órganos y tejidos. *Gaceta Oficial de la República de Cuba*. Número Extraordinario, Año CXIII; 33: 503; La Habana; 2015. ISSN 1682- 7511.
15. Tunzi M, Spike JP. The role of patient confort measures only in organ donation after cardiac death after stroke. *Am J Bioeth*. 2014; 1: 39-41.
16. Rank W. Realización de valoraciones neurológicas minuciosas en pacientes con posible muerte encefálica. *Nursing Ed Española*. 2014; 31 (4): 56-59.
17. Childree JF. Difficulties of determining death: ¿What shouldwe do about the Dead Donor Rule? *ZIP Mitteilungen*. 2014; 1: 28-39.
18. Escudero D, Martínez K, Saralegui I, Simon P. Further clarifications of the limitation of life-sustaining treatment and organ donation. *Med Intensiva*. 2014; 3: 197-98.
19. Rodríguez Arias D. Final de la vida y donación de órganos: una relación tensa. *AFDUAM*. 2014; 18: 351- 390.
20. Parodi Weill W. Evaluación ética de un protocolo científico. En: Análisis de protocolos de investigación: experiencias de los Comités de Ética de las Investigaciones en Latinoamérica y el Caribe. Ed. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Central de Chile, Santiago de Chile. 2016: 165- 186. ISBN: 978-956-358-299-4.
21. Varoni S, Montrull HL, Vagliera A, Polakoff M. Análisis de un protocolo de investigación. En: Análisis de protocolos de investigación: experiencias de los Comités de Ética de las Investigaciones en Latinoamérica y el Caribe. Ed. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Central de Chile, Santiago de Chile. 2016: 38- 51. ISBN: 978-956-358-299-4.
22. Mambrilla Herrero S, Rodríguez López M, Velasco López R, Bailón Cuadrado M. Donación hepática a corazón parado (MAASTRICHT III). *Rev Acircal*. 2014; 1 (2): 43-54.

23. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, Baker AJ: Organ donor management in Canada: recommendations of the Forum on Medical Management to optimize donor organ potential. *CMAJ*. 2016; 174 (6): 14- 30.
24. Lladó L, Bustamante J. Excepciones al modelo Forend-stageliverdisease en la priorización para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37: 83-91.
25. Manooushagian S, Meshkov A. Evaluation of solid organ transplant candidates for coronary artery disease. *Am J Transplant*.2014; 14: 2228- 34.
26. Adam R, Deliaart V, Karam V, Ducerf C. Compared efficacy of preservation solutions in abdominal organ transplantation. *Am J Transplant*. 2015; 15 (2): 395- 406.
27. González Rodríguez FG, Fernández Pérez A, Conde Frese R. Utilidad de la canulación de la aorta torácica con perfusión anterógrada en la extracción de órganos abdominales. *Cir Esp*. 2015; 93 (1): 39- 41.
28. Hernández Aguirre ML, de la Rosa Uribe H. Evaluación de la anatomía de la arteria hepática de rutina por TAC multicorte. *Rev Chilena Radiol*. 2014; 13(4): 215- 17.
29. Petrella S. Anatomy and variations of celiac trunk. *Int J Morphol*. 2014; 25(2): 249- 57.
30. Watson CJ, Harper SJ. Anatomical variation and its management in transplantation.*Am J Transplant*. 2015; 15(6): 1459- 71.
31. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transplant*. 2014; 20(6): 713- 23.
32. Proposito D, Loinaz C, García I, Jiménez C, González I, Gómez R. Diagnosis and treatment of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Chir Ital*. 2015; 52: 505-25.
33. Asderakis A, Dyer P, Augustine T, Worthington J, Campbell B, Johnson RW. Effect of cold ischemic time and HLA matching in kidneys coming from "young" and "old" donors: do not leave for tomorrow what you can do tonight. *Transplantation*. 2014; 72 (4): 674-678.

34. Morales JM, Andrés A. Necrosis tubular aguda y rechazo agudo. En: Arias M, Campistol JM, Morales JM, editores. Manual de trasplante renal. 1 ed. Madrid: Grupo 2. Comunicación Médica; 2015: 143-166.
35. Salahudeen AK, Huang H, Patel P, Jenkins JK. Mechanism and prevention of cold-storage-induced human renal tubular cell injury. *Transplantation* 2013; 70: 1424-1431.
36. Rauen U, Petrat F, Li T, de Groot H. Hypothermia injury/ cold-induced apoptosis-evidence of an increase in chelatable iron causing oxidative injury in spite of low O₂-H₂O₂. *FASEB J* 2014; 14: 1953-1964.
37. Wight J, Chilcott J, Holmes M, Brewer N. The clinical and cost-effectiveness of pulsatile machine perfusion versus cold storage of kidneys for transplantation retrieved from heartbeating and non-heart-beating donors. *HealthTechnologyAssessment*. 2013; 7: (25): 204-207.
38. Martínez Jorge C, Jarufe CN, Crovani F, Álvarez S. Procura de hígado para trasplante hepático ortotópico: Comparación entre dos técnicas. *Rev Chilena Cirg.* 2015; 57(1): 26- 32.
39. Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold-ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int.* 2014; 65: 713-718.
40. Knes JM, Hansen TN, Gilligan B, Woo H, Mangino M, Haworth RA, Southard JH. Loss of endothelium-dependent relaxation in abdominal aorta preserved in a cold-storage system. *Transp Int.* 2014; 17(20): 34-43.
41. Kollar A, Stratta RJ, Grandas OH, Kizilisik T. Alternative technique cannulate the descending aorta for abdominal organ procurement in a hemodynamically unstable patient. *Prog Transplant.* 2013; 11(1): 67-69.
42. Hessheimer AJ, Billaut C, Barrou B, Fondevila C. Hypothermic or normothermic abdominal region perfusion in high-risk donors with extended warm ischemia times: impact on outcomes. *TransplInt.* 2015; 28(6): 700- 7.
43. Ruiz Jorge OM, Trujillo Hernández B, Millán Guerrero RO, Vázquez Jiménez C. Isquemia fría prolongada, factor de rechazo agudo del injerto en trasplante cadavérico. *CirCirurg.* 2015; 77: 381- 84.

44. Gabrielli M, Moreno E, Figueroa E, Cortés P. Incidencia, factores de riesgo y tratamiento de las complicaciones biliares del trasplante hepático. *Rev Chilena Cirg.* 2013; 62 (4): 355- 361.
45. Gallego Valcarce E, Ortega Cerrato A, Llamas Fuentes F, Masiá Mondejar J. El tiempo de isquemia fría corto optimiza los resultados de los trasplantes renales efectuados con donantes con criterios expandidos. *Nefrología.* 2013; 29 (5): 456-463.
46. Fung J, Eghtesad B, Patel Tom K, de Vera M, Chapman H, Ragni M. Liver transplantation in patients with HIV infection. *LiverTransplant.* 2014; 10 (2): 39-53.
47. Klintmalm GB, Busuttil RW. The recipient hepatectomy and grafting. En: Busuttil and Klintmalm (Eds.) *Transplantation of the liver*, Third edition. Elsevier, Philadelphia, 2015: 575-587.
48. Muiesan P, Girlanda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* 2015; 242: 732-738.
49. Wagener G, Raffel B, Young AT, Minhaz M. Predicting early allograft failure and mortality after liver transplantation. *LiverTransplant.* 2013; 19: 534- 542.
50. Sun N, Zhang J, Li X, Zhang C. Biliary tract reconstruction with or without T-tube in orthotopic liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *ExpertRevGastroenterolHepatol.* 2015; 9 (4): 529- 38.
51. Poterucha JJ, Kremers WK, Ishitani MB, Dickson ER. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transp.* 2014; 10: 968-974.
52. Cervera C, van Delden C, Gavaldá J, Welte T. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiology Infect.* 2014; 20: 49- 73.
53. Germani G, Rodríguez Castro K, Russo FP. Markers of acute rejection and graft acceptance in organ transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(4): 1061- 68.
54. Mehta D, Dodge JL, Goel R, Roberts JP. Identification of liver transplantation candidates with hepatocellular carcinoma and a vary low dropout risk. *LiverTransplant.* 2013; 19: 1343- 53.

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LAS INFECCIONES EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES.

Daymiris Méndez Felipe, Julio Valdivia Arencibia, Ernesto Delgado Almora, María Alicia Rodríguez Sotolongo, Anselmo Abdo Cuza, Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Janete Treto Ramírez, Sandra Arencibia Larin, Nilda Caridad Bejerano Gil, Sayli Álvarez Díaz, Lourdes María Pérez Clemente, Anay Jauma Rojo, Thalía Thais Gómez Pariente, Giannis Velázquez Blanco, Eduardo Prieto Méndez.

Introducción

El trasplante renal (TR) ha demostrado su beneficio en términos de supervivencia y calidad de vida por lo que constituye hoy una alternativa terapéutica establecida en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERC-A), tanto si se encuentran sometidos a técnicas de reemplazo renal como si permanecen en situación de prediálisis.

Unido a ello la supervivencia del injerto ha experimentado un avance notable en las últimas décadas, fruto de la introducción de regímenes de inmunosupresión más potentes que permiten reducir la incidencia del rechazo agudo a cifras inferiores al 12%. No obstante, los pacientes sometidos a TR siguen sufriendo un exceso de morbimortalidad respecto a la población general, derivado de los efectos deletéreos a medio y largo plazo del tratamiento inmunosupresor, que conducen a un mayor riesgo de infecciones, eventos cardiovasculares y neoplasia *de novo*.

El riesgo de infección de este tipo de pacientes viene determinado por la interacción de dos factores: la exposición epidemiológica antes del trasplante, reflejado por la colonización o la presencia de infecciones latentes que puedan reactivarse tras el mismo y por el estado neto de inmunosupresión, que incluye no sólo el tratamiento inmunosupresor recibido sino también otras situaciones médicas o iatrogénicas que lo incrementen.

La mejor forma de conseguir una mayor supervivencia en los pacientes trasplantados renales y de forma secundaria, del injerto, es elaborando un programa de profilaxis que abarque las infecciones más comunes en cada trasplante, el cual debe contemplarse en los protocolos de TR.

Las infecciones en los pacientes trasplantados 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 causadas 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^{to} mes) pueden ser secundarias a microorganismos comunitarios u oportunistas en función del grado de inmunosupresión del receptor.

Este modelo temporal nos puede servir de ayuda inicialmente pero debemos conocer el tipo de inmunosupresión recibida así como el tipo y duración del tratamiento profiláctico, ya que ambas características pueden alterar de forma significativa la aparición de las infecciones.

Nosocomial, técnicas (donante o receptor)	Activación de infecciones latentes	Adquiridas en la comunidad
<p style="text-align: center;">< 1 mes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección por gérmenes resistentes a antibióticos (SAMR, ERV, Cándida no albicans) • Aspiración • Infección del catéter • Infección de la herida quirúrgica • Fuga o isquemia anastomótica • Infección por clostridium difficile • Infecciones derivadas del donante (poco comunes): VHS, LCMV, rabia, HIV, virus west nile, trypanosoma cruzi • Infecciones derivadas del receptor (colonización): pseudomona, aspergillus 	<p style="text-align: center;">1 - 6 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • En presencia de profilaxis para PCP y antiviral (CMV, VHB): <ul style="list-style-type: none"> - Infección por virus BK - Infección por Clostridium difficile - Infección por VHC - Infección por Adenovirus, influenza - Infección por Cryptococo neoformans - Infección por Micobacterium Tuberculosis - Complicaciones de la anastomosis • En ausencia de profilaxis para PCP y antiviral (CMV, VHB): <ul style="list-style-type: none"> - Infección por Pneumocistii jirovecci - Infección por Herpesvirus (CMV, VHS, VVZ, VEB) - Infección por VHB - Infección por Nocardia, listeria, toxoplasma, strongiloides, leishmania, T. Cruzi 	<p style="text-align: center;">> 6 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad • ITU • Infección por Aspergillus, mucormicosis • Infección por Nocardia, rhodococcus • Infecciones virales tardías: <ul style="list-style-type: none"> - CMV, hepatitis (VHC, VHB), encefalitis por VHS • Virus adquiridos en la comunidad (SARS, West Nile) • Infección por poliomavirus JC (LMP) • Cáncer cutáneo • Linfoma (PTLD)

Figura 1. Presentación de las infecciones de acuerdo al momento después del trasplante

• Infecciones Bacterianas

A pesar del avance en la calidad y esperanza de vida del paciente portador de trasplante de órgano sólido (TOS), las infecciones, especialmente las causadas por bacterias multirresistentes (MR), amenazan la progresión de los avances conseguidos en la evolución del TR.

Es conocido que las infecciones constituyen la segunda causa de muerte en el TOS, y causa aproximadamente el 18% de los fallecimientos. En TR, la prevalencia de las mismas por bacterias MR en el período postrasplante es del 14%, y es más frecuente en los primeros meses pos-TR. Las infecciones, disminuyen de forma directa en la supervivencia del injerto y del paciente.

Ante el aumento progresivo en la incidencia de estas infecciones, la Sociedad Española de Trasplante ha establecido definiciones según el grado de resistencia a los diferentes antibióticos dependiendo del tipo de bacteria:

- **Multirresistentes (MR):** resistencia a uno o más agentes en 3 o más categorías antimicrobianas activas frente a las bacterias aisladas (*Staphylococcus aureus* se define MR si es resistente a metilicina).
- **Extremadamente resistente (XR):** susceptibilidad a no más de 2 clases de antimicrobianos activos frente a las bacterias aisladas.
- **Panresistencia:** ausencia de susceptibilidad a todos los agentes antimicrobianos activos frente a las bacterias aisladas.

En los pacientes TOS, las infecciones por enterobacterias MR/XR y bacilos gramnegativos (BGN) no fermentadores MR/XR están aumentando, mientras que por *S. aureus* han disminuido. En el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), donde laboramos, el comportamiento ha sido similar desde hace algunos años, lo cual ha llevado a realizar un plan de medidas que abordaremos más adelante.

En cuanto a los factores de riesgo comunes a todos los TOS y los específicos, en el caso de los TR para presentar una infección por una bacteria MR, podemos encontrarlos en los primeros como resultado de una hospitalización prolongada, la presencia de vías centrales, sondas vesicales, la nutrición parenteral, la intubación endotraqueal y la necesidad de una terapia de reemplazo renal.

Dentro de los factores de riesgo específicos en el TR, se evidencian, el trasplante combinado páncreas-riñón, el retraso en la función del injerto en trasplante con donantes con criterios expandidos, la estenosis ureterales/reflujo vesicoureteral post-trasplante, las alteraciones de la vía urinaria, la necesidad de reintervención quirúrgica y la presencia del virus de la hepatitis C (VHC) positivo.

Sobre el abordaje de las infecciones en el pos-trasplante y debido a la alta mortalidad que aun poseen dentro de este grupo de pacientes, se han realizado una serie de recomendaciones para controlar la aparición y contagio de las mismas:

- Ante una infección activa es imprescindible la instauración de tratamiento antibiótico precoz y adecuado para disminuir la mortalidad.
- El tratamiento antibiótico empírico de las infecciones bacterianas, en los pacientes trasplantados, se debe basar en los resultados epidemiológicos locales, la historia de colonización del paciente y/o en las infecciones previas por microorganismos resistentes.
- Se debe valorar cuidadosamente el tratamiento antibiótico en los pacientes asintomáticos, para reducir las posibilidades de infección posterior por microorganismos MR.
- El tratamiento quirúrgico o el drenaje de las colecciones supurativas abdominales es muy oportuno en la medida de lo posible, ya que las posibilidades de curación con tratamiento conservador son bajas.

Bacilos gramnegativos

Enterobacterias

Las infecciones por enterobacterias MR son causa del aumento de las infecciones nosocomiales (12% de incidencia), y se ha objetivado un incremento de las resistencias combinadas y múltiples en este tipo de microorganismos. Según el tipo de resistencia se pueden dividir en:

- **Betalactamasa: cuyos representantes más relevantes serían:**
 - Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.
 - AmpC: *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*.
- **Carbapenemasa: *K. pneumoniae*, el más relevante.**

Betalactamasas

La incidencia particular de infecciones por enterobacterias BLEE en el TR es aproximadamente del 12%. En el TR, el 70% de los casos de infecciones por enterobacterias MR son infecciones del tracto urinario (ITU).

Dentro de los factores de riesgo establecidos para las infecciones por betalactamasa en los portadores de TR incluye al trasplante combinado páncreas-riñón, la colonización intestinal, la exposición previa a antibióticos de amplio espectro, la necesidad de hemodiálisis (HD) postrasplante y la obstrucción de la vía urinaria.

El TR renal se ha identificado como factor de riesgo independiente para padecer una bacteriemia por enterobacterias MR. Por otra parte, en la actualidad, existen grupos de trasplantes que no contraindican el mismo en un paciente colonizado por enterobacterias MR, aunque a largo plazo y en trabajos publicados esto sí se ha relacionado con una peor evolución.

Infección del lecho quirúrgico.

Las enterobacterias, especialmente las productoras de betalactamasa, son unas de las principales causantes de la infección del lecho quirúrgico. En el TR, la incidencia de infección del lecho quirúrgico se ha descrito entre el 2 y el 20%, aunque la mayoría de las series describe una incidencia menor del 10%. Este tipo de infecciones se ha correlacionado con la supervivencia del injerto y del receptor en el período postrasplante inmediato. Las bacterias más frecuentes son: *S. aureus*, *estafilococos plasmocoagulasa negativos* (EPCN), *Enterococcus* spp., *enterobacterias* (50%) y *Pseudomonas aeruginosa*. Por otra parte, dentro de los factores de riesgo más aceptados para la infección del lecho quirúrgico se relacionan la diabetes mellitus, la obesidad y la reintervención quirúrgica.

Para la prevención de infecciones del lecho quirúrgico y como profilaxis antibiótica pre-trasplante se recomienda el tratamiento con cefazolina, excepto en pacientes en los que coexistan varios factores de riesgo para la misma, en los que se recomienda valorar otras pautas profilácticas.

En el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgico (CIMEQ) se realizó un estudio sobre las infecciones bacterianas en el periodo del postrasplante inmediato durante 2 años. En ese tiempo, se evidenció en el 61,6% de los pacientes la presencia de infecciones de la herida quirúrgica aislándose el *Estafilococo aureus meticillin resistente* (27%), la *Escherichia coli* (22%) y el *Enterococo sp.* (14,8%) respectivamente. Resultado también de este estudio, reportaron en el 64,7% de los pacientes infecciones del tracto urinario aislándose fundamentalmente en los cultivos de orina, la *Escherichia coli* (33%) y el *Acinetobacter calcoaceticus* (22,8%) respectivamente. A partir de ello se decidió iniciar profilaxis antibiótica con ceftriaxone 2 gramos en la inducción anestésica y en el caso de pacientes de alto riesgo (diabéticos, ancianos, segundos trasplantes, etc) hacer profilaxis con antibiótico de un espectro mayor (ej: Augmentin). Al disminuir el índice de infecciones bacterianas se volvió a la cefazolina como profilaxis en las cirugías.

Carbapenemasas (CR)

Las infecciones por carbapenemasas (CR) han presentado una incidencia creciente en los últimos años, con un alto índice de recaídas. Presentar una infección por una CR incrementa la mortalidad (40% en estudios realizados en TR). En particular, la infección por *K. pneumoniae* CR en pacientes con TR se asocia con un mayor riesgo de muerte precoz a los 6 meses del trasplante. La infección urinaria es la infección más frecuente por este tipo de bacterias en el TR.

A continuación comentamos algunas recomendaciones para el abordaje de las infecciones por enterobacterias multirresistentes.

- La descolonización intestinal para enterobacterias pretrasplante no es recomendable por la baja eficacia a largo plazo de las diferentes terapias, pero sí en situación de epidemia.
- Las infecciones por *K. pneumoniae* BLEE, enterobacterias AmpC y BLEE o carbapenemasas (CR) precisan aislamiento de contacto.
- *E. coli* BLEE no precisa aislamiento de contacto.
- Para las infecciones por enterobacterias betalactamasa (BLEE o AmpC) en pacientes portadores de TR hospitalizados, se recomienda el uso de carbapenems: ertapenem (de ser posible) en lugar de imipenem o meropenem.
- La piedra angular del tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (CR) es la colistina. Dada la nefrotoxicidad de este fármaco, en muchos casos las terapias combinadas con tigeciclina, aminoglucósidos, fosfomicina o carbapenems a altas dosis son las opciones más recomendables.

Bacilos gramnegativos no fermentadores

De forma general en el TR, la *Pseudomona aeruginosa* es una causa relevante de neumonía y bacteriemia en el postrasplante inmediato. Otros representantes de este grupo de bacterias, como *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*, presentan incidencias mucho menores.

Aunque existen datos insuficientes sobre la prevalencia de las infecciones por estos microorganismos en la población trasplantada renal, se ha demostrado que en los TOS, el 50% de las especies de *Pseudomonas* aisladas son multirresistentes. Es importante destacar que dentro de los factores de riesgo de infección se encuentran los antecedentes de trasplante previo, el haber padecido una infección nosocomial, estancias en la UCI y el *Shock* séptico.

Para el abordaje de infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores multirresistentes se recomienda:

- Utilizar los antibióticos con moderación y con la duración precisa.
- No contacto entre pacientes, pre y postrasplante, para evitar la colonización por gérmenes no fermentadores.
- Se deben emplear 2 o 3 clases de antibióticos para el tratamiento de las infecciones por bacterias no fermentadoras MR/XR basadas en la resistencia y durante un tiempo de 10-14 días.
- Los antibióticos betalactámicos se recomiendan administrar en infusión continua y los aminoglucósidos y fluoroquinolonas, con ajuste de la dosis según función renal.

Staphilococcus aureus resistente a meticilina

S. aureus es una bacteria grampositiva con una alta prevalencia mundial: 1,5-3% de portadores asintomáticos en la población general. En relación con *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), cuando produce infección activa, la bacteriemia por SARM alcanza índices de mortalidad del 20%. En los trasplantados renales, el SARM se asocia a las diferentes complicaciones perioperatorias: bacteriemia, infección de la herida quirúrgica (aunque con menor frecuencia que los basilos gramnegativos), colecciones intraabdominales y neumonía.

En investigaciones publicadas se reporta que el *S. aureus* es la principal causa de bacteriemia nosocomial en Europa. En el TOS, la incidencia ha ido disminuyendo en los últimos años (sexta causa de infección activa), pero la infección activa por SARM

conlleva a una alta mortalidad. No existen muchos datos sobre su prevalencia en la población portadora de TR y la mayoría de ellos son de estudios de trasplante hepático revelando que el 8,5% (0,1-27%) de los pacientes en el momento del trasplante hepático son portadores nasales. El ser portador de *SARM* pretrasplante y postrasplante incrementa significativamente (6 y 11 veces, respectivamente) el riesgo de padecer infección activa por *SARM* en el caso del trasplante hepático. Dichos datos no se han confirmado en TR, y los encontrados reportan una incidencia de colonización/infección en TR: 0,5-2%.

En el Hospital CIMEQ se cuenta con un Protocolo de Estudio para el receptor de Trasplante Renal en el que se recogen los estudios microbiológicos nasales y faríngeos del paciente poniendo tratamiento médico en caso que lo requiera al igual que a sus contactos, aunque estos sean portadores asintomáticos.

Conociendo además que dentro de los principales factores de riesgo para infección activa por *SARM* en los trasplantados renales se encuentran la Intervención quirúrgica, la exposición a antibióticos de amplio espectro debido a las infecciones interrecurrentes que presentan estos pacientes, las estancias en UCI, el tratamiento Inmunosupresor (esteroides), el ser portador de *SARM* o estar en contacto con portadores, el ser portador de cuerpos extraños (vías centrales, catéteres o drenajes abdominales, etc.), se elaboró un protocolo de actuación en el CIMEQ para el control de los pacientes portadores de cepas multirresistentes y extremadamente resistentes así como del personal sanitario al cuidado de ellos.

Protocolo de actuación para pacientes ingresados infectados o portadores asintomáticos:

1. Debe señalizarse el caso con el tipo de aislamiento que se determine.
2. Se debe informar al Departamento de Epidemiología sobre la existencia del paciente para someterlo a vigilancia epidemiológica.
3. Toma de la muestra nasal, faríngeo y de lesiones exudativas en laboratorio de microbiología.

4. Mantener en aislamiento estricto y solo permitir la entrada a la habitación los estrictamente necesarios y solo cuando se visite para cumplir el proceder.
5. El aislamiento se retira cuando el cultivo sea negativo y el paciente no tenga lesiones en la piel.
6. Se realizara lavado corporal diario con clorhexidina y se orientara colocar ropa limpia diariamente durante 5 días.
7. Se aplicará nitrofurazona, bacitracina o mupirozina en fosas nasales 3 veces al día durante 5 días al igual que colutorios de clorhexidina tres veces al día.
8. Se recomienda que en los casos de ser necesario hemodiálisis u otro proceder debe realizársele en el último turno, y se cubrirá el sillón o cama con forro y se retirara en bolsas al culminar el proceder aplicando desinfección terminal al sillón, cama y superficies de contacto así como al suelo.
9. Se orientara lavado de cabeza con jabón de clorhexidina dos veces en la semana preferiblemente el primer y quinto día.

Medidas para el personal sanitario al cuidado de estos pacientes

1. Lavado de manos y cambio de guantes después de cualquier manipulación del paciente y secado con material desechable.
2. Si tiene lesiones o infecciones cutáneas también se toman muestra.
3. Si aparece un portador se valorara la retirada del personal del servicio en función del riesgo de transmisión y se le aplicaran todas las medidas que están descritas para los casos infectados.

Medidas para el traslado de pacientes dentro de la Institución

- 1- Se evitará al mínimo el movimiento de los pacientes fuera de su habitación.
- 2- Si es necesario realizarle algún proceder y su traslado debe ser en silla de ruedas este se cubrirá con una sábana limpia, si tiene heridas deben estar cubiertas y si es portador nasal con mascarilla. La ropa utilizada se dejara en

bolsas y a la silla se le realizara limpieza y desinfección concurrente con solución desinfectante.

- 3- De ser necesario su traslado debe avisarse previamente al departamento o servicio hacia donde se dirija para que tomen las precauciones necesarias.

Normas para pacientes que vayan a sufrir una intervención quirúrgica

- 1- Se tomará muestra de exudado nasal en la tarde previa a la intervención quirúrgica y es necesario conocer los resultados antes de realizada la misma.
- 2- De ser positivo se iniciara tratamiento con pomada de nitrofurazona o bacitracina tres dosis en el preoperatorio.
- 3- Después de la operación seguirá el mismo tratamiento durante 4 días.
- 4- Baño con clorhexidina el día antes de la operación y el mismo día baño y aplicación de antiséptico en el cuello, axila e ingle.
- 5- Colutorios de clorhexidina tres veces al día durante 5 días.
- 6- No se realizara intervención alguna electiva mientras se mantenga positivo o portador asintomático

Otras estrategias preventivas

Hasta el momento no existen datos específicos para establecer las estrategias de prevención contra la infección activa por *SARM* en la población trasplantada. Las diferentes estrategias propuestas se han extrapolado de otras poblaciones de riesgo las cuales básicamente se centran en la higiene de manos y limpieza ambiental, *screening* y erradicación de *SARM* en todos los pacientes en el momento de ingresar para el trasplante, el aislamiento de contacto, el control de la administración de antibióticos de amplio espectro, etc.

La pauta de descolonización propuesta es mupirocina tópica al 2%: 1 aplicación/12 h durante 5 días + baños con clorhexidina durante 7 días. Por otro lado existen situaciones que implican únicamente colonización, no infección. Por tanto, se recomienda valorar cuidadosamente la necesidad de tratamiento antibiótico para *SARM* aislado en esputo, drenajes o exudado de herida quirúrgica en el postoperatorio de

pacientes asintomáticos, evaluar de forma individualizada la necesidad de tratamiento antibiótico. La Daptomicina y linezolid son los fármacos recomendados para el tratamiento de la infección por *SARM* en el TR. Dependiendo de la función renal, y con una monitorización adecuada, se puede valorar también el tratamiento con Vancomicina.

Enterococo resistente a Vancomicina

Dada la variabilidad de esta entidad, en nuestro medio y hasta el momento, de las infecciones por *enterococo resistente a vancomicina (EVR)* se muestra un resumen en el que básicamente se recomienda, en el caso de los pacientes colonizados el aislamiento de contacto, iniciar tratamiento con linezolid en las bacteriemias por enterococos resistentes a ampicilina-vancomicina o con alergia a penicilina, no se recomienda el tratamiento de descolonización y en el caso de las infecciones por *EVR* sin bacteriemia, también se recomienda el uso de linezolid. Además, si la infección no es una neumonía puede utilizarse daptomicina.

Infecciones del tracto urinario (ITU)

La ITU es una de las infecciones con más alta frecuencia en el pos-TR. Su incidencia varía dependiendo del tipo de afectación al que nos refiramos:

- Bacteriuria asintomática (BA): aislamiento microbiológico en orina sin clínica. Las diferentes series recogen una incidencia aproximada del 40% en el primer año pos-TR.
- ITU recurrente: con 2 definiciones aceptadas, tiene una incidencia de entre el 5-30% según las diferentes series.
 - 3 o más episodios en 12 meses.
 - 2 o más episodios en los últimos 6 meses.

En cualquiera de los 2 casos, en la última década ha aumentado la incidencia de ITU provocadas por microorganismos MR. Dentro de los factores de riesgo de infección del tracto urinario cabe señalar entre los más frecuentes la edad avanzada, el sexo

femenino, la necesidad de hemodiálisis en el período postrasplante y la Diabetes Mellitus.

Las ITU recurrentes están producidas, principalmente, por bacterias MR; la más frecuente es *E. coli*. Ante la aparición de ITU recurrentes se recomienda siempre descartar alteraciones de la vía urinaria (vejiga neurógena, estenosis ureterales, reflujo vesicouretral) que puedan corregirse quirúrgicamente. Sin embargo, la mayoría de los episodios no tiene causa anatómica y solo precisa tratamiento médico.

Aunque en el momento actual está en controversia la asociación de la ITU recurrente con una mayor disfunción del injerto a largo plazo, sí que está aceptado que aumenta el riesgo de cicatrices en el injerto.

Por otra parte, no se recomienda realizar estudios sistemático de cultivo de orina en portadores de TR más allá de los 2 meses pos-TR, siempre que no sean portadores de algún tipo de dispositivo urológico (sonda vesical, catéteres o *stents* ureterales, nefrostomías). Se ha demostrado que, en estos pacientes, el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas no aporta ningún beneficio y, aún más, incrementa el riesgo de seleccionar microorganismos MR.

En el caso de las ITU recurrentes no existen datos en TR sobre la eficacia de los diferentes tipos de profilaxis antibiótica. Asimismo, hasta el momento tampoco se ha demostrado la eficacia de las vacunas bacterianas individualizadas frente a las ITU en los pacientes portadores de TR. Por último, tampoco hay datos sobre la eficacia de medidas no farmacológicas como el extracto de arándano.

Dentro de los antibióticos recomendados

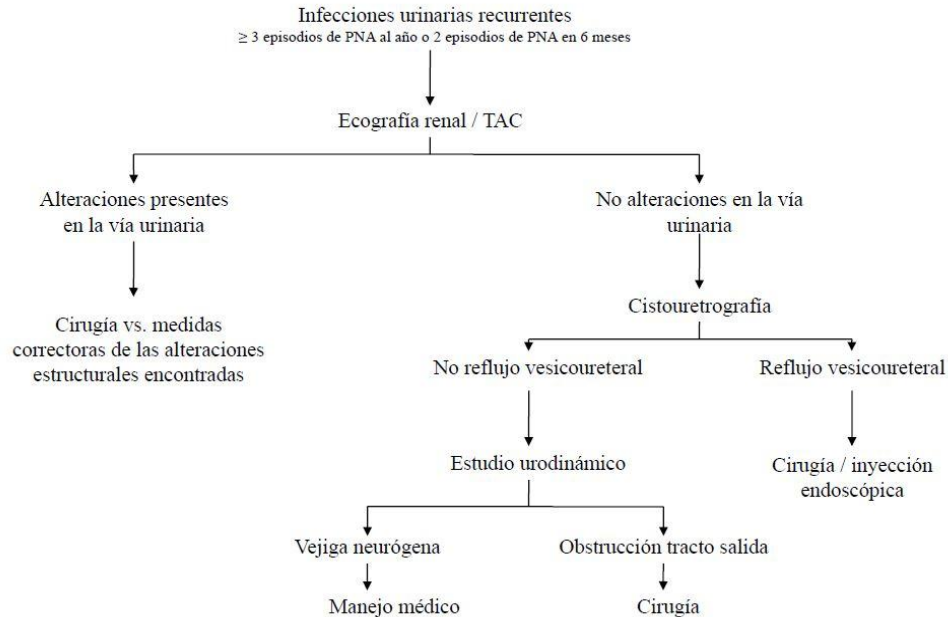
- Fosfomicina: posible opción en TR por no haberse incrementado las resistencias a este fármaco en la última década.
- Nitrofurantóina: en dosis profiláctica es la medida más útil en mujeres no trasplantadas. Sin embargo, actualmente existe una alarma de la Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el riesgo de neumonitis intersticial con su uso como profilaxis.

Está en discusión el impacto de los antibióticos de amplio espectro como profilaxis en el trasplante (especialmente meropenem o imipenem) sobre el riesgo de ITU recurrentes. Hasta el momento, no se ha demostrado una clara eficacia de las terapias de descolonización intestinal en la incidencia de ITU a largo plazo en el TR.

Para el abordaje de las infecciones del tracto urinario en el trasplantado renal y de las pielonefritis agudas (PNA) se requiere de un análisis individual, el cual obedece a la realización de urocultivo periódico durante el tiempo de permanencia del catéter endoureteral y tratamiento en caso de ser positivo, no se recomienda el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas en trasplantados renales a partir del segundo mes postrasplante (se excluye a los pacientes portadores de cualquier tipo de dispositivo urológico), en las ITU recurrentes, que son un problema común y aunque muchos pacientes no tienen problemas anatómicos, se recomienda un estudio morfológico y/o dinámico de la vía urinaria. Por otra parte, la profilaxis universal con cotrimoxazol no protege de las ITU e incrementa el riesgo de infecciones por bacterias MR y que la profilaxis para el tratamiento de las ITU recurrente no se basa en una evidencia científica; la decisión se basa en la experiencia del nefrólogo.

Grafico 1. Propuestas de manejo clínico de las infecciones urinarias recurrentes.



Infecciones Virales

Los virus representan uno de los mayores problemas tanto en su fase aguda como por las complicaciones derivadas de su infección. En el caso de los trasplantados renales, se han de valorar cuatro grupos fundamentalmente: el grupo de los herpes virus, virus de la hepatitis, papovirus y adenovirus.

Pueden originar problemas infecciosos por ellos mismos, inmunosupresión secundaria que predisponen a sobreinfecciones por otros gérmenes oportunistas (virus, bacterias, hongos, protozoos), contribuir al rechazo del injerto y, finalmente debido a su carácter oncogénico, pueden originar neoplasias, como sarcoma de Kaposi (relación con la infección crónica por citomegalovirus (CMV) en estos pacientes), tumores cutáneos y genitales (se asocian a herpes tipo 2 y papilomavirus).

El virus herpes simple (VHS) pertenece a la familia de los herpes virus y es muy frecuente en inmunodeprimidos y en trasplantados renales.

La prevalencia de estos virus (VHS, herpes zoster [VHZ] y por Epstein Barr [VEB]) en la población general es de alrededor del 80 %. Habitualmente el mecanismo por el que aparece la infección es la reactivación de infecciones latentes en el período postrasplante, aunque existen casos de primoinfección transmitida por el injerto.

Su frecuencia viene determinada por el grado de inmunosupresión. No existe correlación entre la infección por el virus herpes simple y rechazo del injerto, al contrario de lo que ocurre con CMV. El 60 % de los trasplantados desarrollan lesiones mucocutáneas.

Las manifestaciones más comunes del herpes simple (VHS-1) son las ulceraciones cutáneo-mucosas en la zona oral, que suelen aparecer en las primeras semanas del trasplante. La clínica suele ser más prolongada y grave que en la población normal, pudiendo extenderse a veces a la mucosa esofágica, hecho descrito en relación con traumatismos por tubos endotraqueales o sondas nasogástricas. Se han descrito casos de nefritis intersticial por el VHS- 1, con mala función del injerto, hecho que ha motivado la trasplantectomía.

La afectación anogenital por el virus VHS-2 puede adquirir formas extensas y graves con infección secundaria (celulitis y sepsis). Con mucha menor frecuencia se han descrito queratitis y encefalitis.

La prevalencia en la población general del VHS-6 es muy elevada (75 %), y su reactivación en el paciente trasplantado es superior al 50 %, comprobándose viremia alrededor del 15 % entre la segunda y cuarta semana postrasplante. No se ha demostrado correlación entre rechazo e infección por este virus.

El 10 % de los trasplantados renales desarrollan una infección por el VHZ en el período comprendido entre los 2 meses y los 3 años postrasplante. La reactivación del virus puede cursar solamente con dolor, generalmente radicular y unilateral, sin

manifestaciones cutáneas, o con aparición de vesículas afectando a un dermatoma, de modo similar a la clínica de los pacientes inmunocompetentes.

Las primoinfecciones por VHZ se manifiestan habitualmente de forma más grave y pueden cursar con diseminación y afectación visceral. Se han descrito casos de infección del sistema nervioso central con mortalidad elevada en los trasplantados.

La forma diseminada (varicela) en los adultos trasplantados evoluciona a la muerte en más de la mitad de los casos si no se instaura tratamiento precoz a dosis óptimas con aciclovir y se reduce la inmunosupresión.

El VEB es un herpes virus, responsable de mononucleosis infecciosa. Su prevalencia es del 60 %. Las manifestaciones clínicas de la infección por VEB son similares a las originadas por CMV. Suelen presentarse como fiebre prolongada, y en una pequeña proporción de casos, como mononucleosis o hepatitis. Sin embargo, se han descrito casos de encefalitis con demostración del virus por PCR, en ausencia de otros virus, en el sistema nervioso central.

El VEB induce procesos linfoproliferativos como linfomas y menos frecuentemente sarcoma de Kaposi, demostrándose su presencia en antígeno y DNA del virus en las células malignas tumorales mediante hibridación in situ o bien mediante PCR.

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) puede afectar a pacientes en unidades de diálisis, ya que sus mecanismos de transmisión son muy similares a los del virus de la hepatitis B. Sin embargo, su incidencia es baja a pesar de que se trata de poblaciones que han sido sometidas a politransfusiones sanguíneas, en períodos en los que no se podían detectar los anticuerpos frente al virus y no eran excluidas las personas que pertenecían a grupos de riesgo.

En una reciente comunicación sobre dializados y trasplantados renales de Alemania, se encontraron sólo un 0,6 % de seropositivos para el HIV. Sin embargo, a pesar de la introducción de la prueba ELISA para el despistaje pretrasplante realizado a todos los

donantes, se han comunicado algunos casos de transmisión del VIH y posterior desarrollo de SIDA, por lo que se recomienda la determinación de antigenemia.

La infección aguda puede manifestarse por un síndrome mononucleósico, leucopenia, meningitis o linfadenopatías generalizadas. Las manifestaciones clínicas que desarrollan los pacientes seropositivos son similares a las que presentan el resto de la población infectada a pesar de recibir CsA, y el manejo y tratamiento son superponibles al de otros pacientes no trasplantados.

Otro género es el **Polyomavirus**, compuestos por virus DNA pequeños y sin envoltorio. Los dos prototipos mejor conocidos en relación con la infección humana son los **JC** y los **BK**. Pueden transmitirse por el injerto. Se les ha atribuido carácter oncogénico.

En un estudio sobre 496 trasplantes renales, se comprobó que la transmisión a partir del donante era más frecuente con los JC, y que la infección por cualquiera de ambos virus no cursaba con mal pronóstico ni con mayor índice de rechazo. Pueden causar un cuadro de encefalopatía desmielinizante y fatal, conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), y cuadros de pancreatitis, diabetes mellitus insulino-dependiente, estenosis urinaria o enfermedad arterial oclusiva.

Asimismo, a los virus **BK** se les ha atribuido potencial oncogénico. Los adenovirus son muy frecuentes con una prevalencia del 11 % en la población trasplantada renal, y una mortalidad de hasta el 18 %. Los casos más graves cursan con neumonía necrotizante, y los más frecuentes pertenecen al subgénero B, que causan cistitis hemorrágica y nefritis tubulointersticial necrotizante. Se han descrito casos inusuales como el de necrosis hepática con evolución fatal.

Los parvovirus B19 provocan fiebre y exantema, acompañándose de artralgias y ocasionalmente anemia crónica grave. Se han descrito casos de diarreas por rotavirus adquiridas en el ámbito hospitalario.

La infección por influenza o virus de la gripe puede afectar en particular a los inmunodeprimidos. La mayor parte de los casos evolucionan favorablemente, aunque

se han descrito graves complicaciones en pacientes trasplantados, sobre todo asociado a rechazo del injerto. Dada la buena tolerancia a la vacuna, se recomienda vacunar a estos pacientes anualmente.

Otra de las enfermedades respiratorias que cursan con síntomas gripales y que actualmente constituye una pandemia con alto grado de transmisión, descrita ya en todos los continentes, es el nuevo coronavirus COVID-19, que supone un grave problema de salud en las personas con determinadas condiciones y patologías de base, entre los que destacan los inmunodeprimidos y algunos inmunocompetentes, que les hacen más susceptibles a la infección y favorecen cuadros de mayor gravedad y peor evolución.

Los coronavirus son virus ARN implicados en una gran variedad de enfermedades que afectan a los seres humanos y animales. En los humanos pueden causar el catarro común y la gastroenteritis en lactantes. El coronavirus fue aislado por primera vez en pollos en 1937, por Beaudette y Hudson.

Después del descubrimiento del rinovirus en la década de 1950, más del 50% de los resfriados todavía no podía ser atribuida a agentes conocidos. En 1965, Tyrrell y Bynoe emplearon cultivos de tejido ciliado embrionario de tráquea humana para reproducir el primer coronavirus in vitro. Hoy se conocen aproximadamente 13 especies de esta familia, algunos de los cuales infectan a los seres humanos. También existen coronavirus de bovinos, cerdos, roedores, gatos, perros y pájaros.

Los coronavirus son esféricos con un tamaño aproximado entre 80 y 220 nm de diámetro. Estos virus poseen el genoma de mayor tamaño y son altamente infecciosos cuando se introducen dentro de células eucariotas. Se replican en el citoplasma, maduran en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, y salen por gemación. Poseen glicoproteínas distribuidas en la superficie de la capa externa de la envoltura, dándole aspecto de corona (de ahí el nombre). Algunos tienen una tercera prolongación (hemaglutinina-esterasa) que asemejan espigas grandes, en forma de raqueta o pétalo.

Aparece a finales del 2019, en China en forma de un síndrome respiratorio infeccioso del oriente medio (MERS-CoV) que causa síntomas similares al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS), con la particularidad de involucrar como componente adicional, la insuficiencia renal aguda (IRA), según informes de varios casos publicados. El deterioro del riñón no se ve normalmente en las infecciones por coronavirus y el papel de la infección renal en el MERS aún no se entiende.

Una revisión sistemática de los informes de casos comunicados y revisados por pares reveló diferencias en las descripciones del compromiso renal en pacientes con MERS respecto a los pacientes con SRAS. En particular, la IRA en pacientes con MERS se produjo mucho antes (tiempo medio de aparición de 11 días) en comparación con los 20 días reportados para los casos con SRAS, según la literatura.

La tinción histológica in-situ de los respectivos receptores celulares para MERS-Co y SRAS-Co, mostró patrones de coloración muy similares con enfoque de señal receptor-específico en las células epiteliales de riñón. Experimentos comparativos de infección por SRAS y MERS-CoV en células renales humanas primarias frente a las células epiteliales bronquiales humanas primarias, mostraron infección citopatogénica sólo en las células renales, y sólo si están infectadas con MERS-CoV.

Las células epiteliales de riñón producen una progenie del MERS-CoV casi 1000 veces más infecciosa que las células epiteliales bronquiales. Los daños renales pueden ser una característica relativamente poco común de la enfermedad, pero sus consecuencias son fatales. A medida que los riñones van filtrando sangre continuamente, las células tubulares pueden atrapar el virus y causar una lesión transitoria o más leve, aunque podría ser letal si el virus penetra en las células y comienza a replicarse.

El profesor emérito de la Universidad de Hong Kong y consultor nefrólogo en el Sanatorio y Hospital de Hong Kong, Kar Neng Lai, advierte que en los pacientes con el virus, la lesión renal aguda podría deberse a un conjunto de causas, entre las que

figuran presión arterial baja, sepsis, consumo de medicamentos o un trastorno metabólico.

Además de la edad, se ha descrito que determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes aumentan el riesgo de enfermedad y su evolución. Entre ellas destacan aquellas condiciones médicas que conllevan un estado de déficit inmunitario, o alteración de las defensas locales del órgano diana, tales como la enfermedad renal, hepática, respiratoria y cardiovascular crónica; los pacientes infectados por el VIH; pacientes en espera de trasplante de órgano sólido y trasplantados de órgano sólido y/o progenitores hematopoyéticos; pacientes bajo quimioterapia por tumor sólido o hematopatía maligna; pacientes con enfermedad autoinmune y tratados con corticoides, inmunosupresores o productos biológicos; pacientes diabéticos; con fístulas de líquido ceforraquídeo, implantes cocleares así como pacientes con esplénica anatómica o funcional.

En el caso de los pacientes trasplantados renales en el CIMEQ, se les recomienda efectuar las siguientes medidas:

- Ante la aparición de los síntomas o el diagnóstico de un caso de infección por coronavirus en la familia, la primera acción a realizar es ponerse en contacto telefónico con la Unidad de Trasplante.
- Tratar de no acudir a consulta hospitalaria usando el transporte colectivo si tiene síntomas.
- Permanecer en casa en las zonas con mayor prevalencia de infección. Los pacientes sólo saldrán en caso necesario portando una mascarilla.
- Cubrir la nariz y la boca con un pañuelo desechable al toser o estornudar y proceder a tirarlo de inmediato, si es posible en un contenedor de residuos o, en los casos de no disponer de pañuelo alguno, toser en el ángulo formado entre brazo y antebrazo al flexionar el codo.
- Lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón durante al menos 20 segundos, o bien con un desinfectante para manos a base de alcohol (al menos

60% de alcohol), especialmente: después de ir al baño, antes de comer, después de sonarse la nariz, toser o estornudar y después del contacto directo con personas enfermas o su entorno. Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca antes de lavarse las manos. Debe realizarse la limpieza habitual de las superficies de la casa/oficina regularmente. No compartir cepillos dentales, vasos u otros utensilios con la familia o convivientes.

- Evitar el contacto o mantener una distancia de al menos dos metros con personas que padecen síntomas de infección respiratoria, (fiebre, tos, dolores musculares generalizados, dolor de garganta o dificultad respiratoria), y no compartir con ellas las pertenencias personales.
- Evitar los saludos mediante abrazos, besos o estrechamiento de manos.
- Evitar llevarse las manos a la cara. No tocarse los ojos, nariz o boca.
- Los casos sospechosos deben mantenerse dentro de lo posible, lo más aislados físicamente del resto de los ocupantes de la vivienda. La situación ideal sería una habitación de uso exclusivo, durante todo este período. Mantener limpias y desinfectadas las mesillas de noche, superficies del baño, picaportes, teléfonos, computadoras, barandas, pasamanos y juguetes. Se podrá utilizar una solución de 1 litro de agua con 10 ml de lejía (hipoclorito sódico al 1% para la limpieza de superficies).
- Tratar de ventilar los ambientes con aire fresco- abrir las ventanas, sin generar cambios bruscos en las temperaturas.
- Evite las aglomeraciones. No asistir a lugares donde pueda haber aglomeraciones o excesivo contacto con otras personas.
- Evite el consumo de tabaco y alcohol. Además de ser perjudiciales para la salud, estas sustancias debilitan más el sistema inmunológico, por lo que el organismo es más vulnerable ante enfermedades infecciosas.
- Evite viajar si tiene fiebre y tos para no infectar a otras personas. Además, particularmente se deben evitar los viajes a las zonas con mayor concentración de casos de COVID-19, tal y como actualizan de forma periódica las Autoridades Sanitarias.

De forma general se establecen en la Tabla 1, según el tipo de virus, el tratamiento de elección y otros tratamientos alternativos útiles en el manejo del trasplantado renal.

Tabla 1. Tratamiento de elección y otros tratamientos alternativos útiles según el tipo de virus, en el manejo del trasplantado renal.

Virus/ Localización	Tratamiento de elección	Tratamiento/s alternativos.
Virus del herpes simple mucocutáneo leve	Aciclovir oral (200 mg/5 veces diarias/7 días)	Famciclovir (250 mg/8h/7 días) Valganciclovir (1 g/12 h/7 días)
mucocutáneo grave y visceral	Aciclovir IV(5mg/Kg/8h/10-14 días)	Foscarnet (40 mg/kg/8h)
Meningoencefalitis	Aciclovir IV (10mg/Kg/8h/21 días)	
Virus varicela-zoster Localizado en un dermatoma	Aciclovir oral (800 mg/5 veces diarias/7 días)	Famciclovir (500 mg/8h/10 días)
Varicela o zóster diseminado	Aciclovir intravenoso (10 mg/kg/8h/10-14 días)	Valganciclovir (1g/8h/7 días)
Citomegalovirus sin afectación visceral con afectación visceral	Ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/12h/14 días) Ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/12h/14-21 días)	Foscarnet (60 mg/kg/8h/14-21 días)
Neumonitis	Inmunoglobulina específica o polivalente.	
Virus herpes humano tipo 6	Ganciclovir(5 mg/kg/12 horas/14 días)	Foscarnet (60 mg/kg/8 h/14 días)
Virus herpes humano tipo 8		Tratamiento en investigación: Foscarnet (60 mg/kg/8h) Cidofovir(5 mg/kg/semanal)

Infección por Citomegalovirus resistente al Ganciclovir

El Citomegalovirus (CMV) es uno de los patógenos más relevantes en el TR. Puede causar enfermedad invasiva y modular el sistema inmune del receptor, lo que implica un aumento en la morbimortalidad de este.

El desarrollo del ganciclovir (GCV) y su derivado, valganciclovir (ValGCV), supuso una importante mejora en la supervivencia de los pacientes con enfermedad por CMV. Se trata de un análogo de los nucleósidos que precisa de su fosforilación a través de la proteincinasa viral (UL97) previamente a su acción inhibiendo la polimerasa viral (UL54). El 98% de los pacientes portadores de TR con enfermedad por CMV responde adecuadamente al tratamiento con GCV. Sin embargo, se ha descrito una incidencia global de un 2% de enfermedad por CMV resistente a GCV (GCV-R) con diferente incidencia dependiendo del estatus CMV pretrasplante:

- Estatus D+/R–: 10-15%.
- Receptores +: 0,15%.
- En la bibliografía, no se han descrito casos con estatus CMV D–/R–.

Se han descrito algunos factores de riesgo para sufrir una enfermedad por CMV resistente a ganciclovir, ellos son: el estatus CMV D+/R–, el alto grado de inmunosupresión, la infradosificación de GCV/ValGCV, las viremias subclínicas prolongadas, el tratamiento anticipado en pacientes D+/R–: incidencia del 7-14% frente al 3-6% en los pacientes que reciben tratamiento profiláctico y el tratamiento profiláctico durante 6 meses.

Opciones terapéuticas

El grupo Prometeo propone un algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por CMV ValGCV/GCV-R, en el que se plantean los tratamientos alternativos:

- **Incremento de la dosis de ganciclovir (intravenoso)**

Útil en casos de resistencias secundarias a mutaciones en el *UL97* de bajo grado. La principal limitación de esta opción terapéutica es la alta incidencia de efectos secundarios hematológicos. Esto obliga, en numerosas ocasiones, al ajuste de dosis o a la suspensión de otros fármacos mielotóxicos, y tienen especial relevancia los ajustes de dosis o suspensión del micofenolato que, en pacientes de alto riesgo inmunológico, como consecuencia pueden desencadenar un rechazo.

- **Foscarnet (intravenoso)**

Fármaco con mecanismo de acción similar a GCV (ADN polimerasa como objetivo), por lo que presenta resistencia cruzada en casos de mutaciones del gen *UL54*. De nuevo, sus mayores limitaciones se deben a su toxicidad, dado que es un fármaco nefrotóxico y cardiotoxico.

- **Cidofovir (intravenoso)**

Fármaco con mecanismo de acción similar a GCV (ADN polimerasa como objetivo), por lo que presenta resistencia cruzada en casos de mutaciones del gen *UL54*. Tiene un alto grado de toxicidad: nefrotóxico y toxicidad medular y ocular. Su eficacia en casos de enfermedad por CMV Val- GCV/GCV-R no está demostrada.

- **Inmunoglobulina anticitomegalovirus (intravenosa)**

Se utiliza ampliamente como tratamiento de soporte en CMV GCV-R en pacientes embarazadas. Sin embargo, los datos sobre su eficacia son escasos y contradictorios.

Podría tener una especial utilidad en pacientes con hipogammaglobulinemia.

- **Leflunomida (vía oral)**

Se ha demostrado su utilidad en estudios in vitro, dado que tiene un mecanismo antiviral diferente. No inhibe la síntesis del ADN viral sino que actúa en una etapa más

tardía impidiendo el ensamblaje final del virión evitando la formación de la nucleocápside viral. Como consecuencia, es uno de los fármacos que no presenta resistencias cruzadas.

La toxicidad descrita es especialmente hepática, digestiva y neurológica (neuropatía periférica). A pesar de su esperanzador papel en la enfermedad por CMV GCV-R, los datos disponibles hasta el momento solo están basados en experiencias clínicas, y no hay ensayos clínicos que los avalen. El rango de respuesta descrito in vivo es solo de un 50%, con un lento descenso de la carga viral. Se ha planteado como tratamiento del CMV GCV-R en asociación con un antiviral utilizando la leflunomida como inmunosupresión de mantenimiento.

- **Artesunato (vía oral)**

Antimalárico que inhibe la replicación viral in vitro e in vivo. De nuevo, los datos que se encuentran en la bibliografía se basan solo en experiencias clínicas muy limitadas y no hay ningún ensayo clínico. Por otro lado, su utilidad solo se ha descrito en casos de enfermedad por CMV moderada.

- **Letermovir (vía oral)**

Inhibe la terminasa viral, y tiene una buena disponibilidad oral y una escasa toxicidad. Hasta el momento no se han descrito resistencias cruzadas. Presenta buenos resultados en profilaxis y tratamiento preventivo, aunque quedan pendientes ensayos clínicos que confirmen las expectativas.

- **Inmunoterapia adoptiva con células T (intravenosa)**

Opción principalmente utilizada en trasplante de médula ósea con algún caso publicado en TR, por lo que su recomendación está limitada porque solo se han publicado casos clínicos. Precisa banco de donantes del que extraer linfocitos T activos. En este momento, no se dispone de datos adecuados sobre los efectos secundarios y la cinética de los linfocitos T citotóxicos que se administran.

- **Prevención de las infecciones en el paciente trasplantado.**

La prevención de las complicaciones infecciosas es siempre preferible al tratamiento de las mismas, sobre todo cuando se trata de pacientes inmunocomprometidos.

Esto se debe a la agresividad con que pueden comportarse las infecciones en este grupo de población y a las dificultades que entraña su diagnóstico y su tratamiento.

El término profilaxis se aplica a la administración de un antimicrobiano a toda la población de riesgo para prevenir una infección concreta. Para que un programa de profilaxis sea aceptable en términos económicos (relación coste-beneficio) ha de cumplir dos criterios: que la infección a prevenir tenga una frecuencia suficientemente alta (>5%) y que la toxicidad del fármaco elegido sea aceptable.

En infecciones de gravedad significativa con profilaxis muy eficaces, como es el caso de *P. carinii*, se recomienda profilaxis universal aunque la incidencia sea pequeña. Otra actitud también muy extendida en la actualidad es la denominada "preemptive therapy" o tratamiento anticipado que se refiere a la administración de antimicrobianos para prevenir el desarrollo de una infección grave en pacientes aún asintomáticos pero que se sabe que tienen un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad. Dicho riesgo se establece basándose en un marcador de laboratorio o en una característica clínica o epidemiológica. La administración de tratamiento en dicho momento se supone que es de la máxima eficacia para abortar el curso clínico de la infección y además permite minimizar el número de pacientes tratados innecesariamente.

La difusión del uso de antimicrobianos con fines profilácticos no está exenta de riesgos tanto para el paciente como para el ecosistema. Por tanto es preciso intentar definir las medidas que son realmente eficaces y necesarias. En cualquier caso, las recomendaciones que vamos a presentar han de adaptarse a la situación peculiar de cada programa de trasplante y de cada centro hospitalario y han de ser revisadas periódicamente.

- Profilaxis antes del trasplante

En los receptores de trasplante, la prevención debe comenzar antes de la cirugía mediante la adecuada selección del donante y la investigación y tratamiento, si es posible, de las infecciones presentes en el receptor.

- Examen físico y procedimientos diagnósticos:

- Tuberculina y booster con panel de anergia.
- Placa de tórax y de senos perinasales.
- Cultivo de heces y orina y búsqueda de huevos y parásitos.
- Cultivo de frotis nasal para descartar la presencia de *S. aureus* MR.
- Examen odontológico, ginecológico y urológico.
- Serología: CMV, VVZ, HSV, VEB, VHB, VHC, VIH, *T. gondii*, *sífilis*, *Leishmania* y micosis regionales si existen antecedentes de exposición.

Vacunas: Tétanos-Difteria, gripe, neumococo, *Haemophilus influenzae tipo b*, Hepatitis B, Vacuna inactivada de la polio.

Debe realizarse una anamnesis detallada dirigida específicamente a recabar datos de exposiciones a potenciales agentes infecciosos, antecedentes de viajes o residencia en el extranjero, transfusiones, contacto con animales, aficiones, accesibilidad a agua potable, contacto habitual con niños pequeños, hábitos dietéticos, "hobbies", etc.

- ✓ La exposición remota o reciente a *Strongyloides stercoralis* debe suscitar una profunda investigación de la presencia del parásito en las heces. Recomendamos la técnica de Harada-Mori. Los pacientes potencialmente infectados deben recibir un curso de ivermectina o albendazol antes del trasplante.
- ✓ Se realizará también un examen físico detallado y diversas pruebas complementarias entre las que pueden incluirse: una ecografía abdominal, una

TC torácica o abdominal, radiografía de senos paranasales, análisis de heces y orina, estudio del estado de portador de *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR), examen oral, urinario/prostático y ginecológico. La colonización por SAMR en el momento de la cirugía del trasplante comporta un elevado riesgo de sufrir infección precoz por este microorganismo y por tanto, es conveniente intentar descolonizar a los pacientes antes del trasplante.

- ✓ Se investigará también la existencia de anomalías anatómicas que puedan constituir un problema cuando se inicie la inmunosupresión después del trasplante. Entre ellas es conveniente investigar la existencia de enfermedad diverticular intestinal ya que esta puede originar graves problemas después del trasplante. Hay autores que recomiendan realizar una colonoscopia pretrasplante en pacientes con enfermedad importante o con antecedentes de diverticulitis.
- ✓ Es deseable realizar las siguientes determinaciones serológicas a todos los potenciales receptores de trasplante: CMV, VZV, HSV, EBV, HBV, HCV, VIH, *T. gondii*, sífilis y micosis endémicas si hay historia de exposición.
- ✓ Se añadirá serología frente a HHV8 y HHV6 si es posible. Es extremadamente recomendable guardar un suero archivado tanto del donante como del receptor.

- **Profilaxis antiviral**

- Los receptores de trasplante de órgano sólido deben recibir vacunación anual contra la gripe.
- Prevenir la adquisición nosocomial de virus respiratorios impidiendo el acceso a personal o visitantes con manifestaciones clínicas de dichas infecciones.
- Es preferible la administración de tratamiento a los pacientes que desarrollan estomatitis herpética, si se tiene en cuenta la naturaleza relativamente benigna de las infecciones por Herpes simple.
- El virus de Epstein Barr se ha relacionado con la aparición de linfomas después del trasplante. No existen en la actualidad medidas profilácticas claras frente a dicho virus.

- La antigenemia frente a HHV-6 es frecuente (32%) tras el trasplante hepático. Este virus se ha relacionado con cuadros de encefalitis, neumonitis y supresión medular. Además incrementa de forma significativa el riesgo de sufrir infección por CMV. Aun así, no existen recomendaciones sobre la prevención de infección por este virus.
- El virus HHV-8 es el causante del sarcoma de Kaposi. Su incidencia en nuestra población de trasplantados es del 0,5%. No existen todavía recomendaciones profilácticas al respecto.
- La recidiva de la hepatitis C en los trasplantes hepáticos es un hecho casi universal. Tradicionalmente no se administraba profilaxis frente a dicha contingencia en receptor de trasplante renal, sino tratamiento de algunos pacientes con reinfección. Actualmente se están llevando a cabo diversos protocolos para el uso de antivirales de acción directa en pacientes trasplantados renales con función renal estable.
- La Hepatitis B, en los pacientes seronegativos vacunados se medirá los niveles de anti-HBs de forma periódica para administrar dosis de recuerdo de la vacuna cuando sea preciso, esta profilaxis no es de uso habitual en los grupos de trasplante.
- La profilaxis frente a citomegalovirus (CMV) es obligada en trasplantes de alto riesgo, y muy recomendable en receptores que sean seronegativos y reciban un donante seropositivo o hayan precisado un gran número de transfusiones o tras episodios de rechazo tratados con sueros antilinfocitarios. Si un grupo de trasplante decide no realizar profilaxis universal en estas circunstancias, deberá efectuar un estrechísimo seguimiento de sus pacientes.
- Es siempre deseable evitar el contacto con CMV exógeno y se recomienda administrar los hemoderivados a través de filtros leucocitarios. Cuando coinciden un donante y un receptor seronegativos, el método más eficaz para evitar la infección es evitar el contagio transfundiendo productos hemáticos también seronegativos, lo que no siempre es posible.
- La vacuna anti-CMV con virus vivos atenuados se ha ensayado en algunas series, aunque no está disponible aún. Su uso se ha documentado en

receptores seronegativos que recibieron un trasplante renal de un donante seropositivo, en España, donde evidencian que la supervivencia del injerto a los 3 años fue superior entre los pacientes vacunados que entre los que recibieron placebo.

- La administración de valganciclovir durante 90 días a trasplantados renales seronegativos con donante positivo reduce la incidencia de infección por CMV y la de otras infecciones oportunistas disminuyendo además los costes. En nuestro país valganciclovir está aprobado para este uso.
- En un reciente metaanálisis de los estudios randomizados sobre profilaxis con aciclovir o valganciclovir en trasplantes de órgano sólido, fundamentalmente renales, se sugiere que su uso reduce la incidencia de enfermedad por CMV, las infecciones oportunistas, el rechazo agudo e incluso la mortalidad.
- La administración de ganciclovir intravenoso durante períodos de tiempo prolongados (3-6 meses) es una medida eficaz, aunque plantea indudables problemas de manejo tanto para el paciente como para el hospital. La administración de ganciclovir intravenoso durante periodos más breves (14 días) ha demostrado ser eficaz en la prevención sintomática, en receptores seropositivos que reciben OKT3.
- En los enfermos seropositivos, la tendencia actual es la realización de un tratamiento anticipado pre-sintomático (realización de antigenemias o PCR seriadas). El tratamiento se administra durante 2 ó 3 semanas o hasta que los marcadores de laboratorio de vigilancia se negativizan.
- Foscarnet no suele utilizarse en la profilaxis del CMV.

- **Prevención de la tuberculosis**

Idealmente la profilaxis frente a la tuberculosis se realizará antes del trasplante. Deben recibir un año de isoniacida todos los trasplantados de órgano sólido con un PPD o booster positivo (≥ 5 mm de induración) o con una radiología sugestiva de contacto previo con la tuberculosis.

Antes del trasplante se recogerán cuidadosamente los datos sobre antecedentes familiares o personales de contacto con la tuberculosis. Se realizará una prueba de la tuberculina y si es negativa un booster (nueva prueba de la tuberculina en el brazo contrario una semana después del primero) y una radiografía de tórax. La radiografía de tórax debe ser examinada por un radiólogo experto que nos informe sobre la presencia de signos de tuberculosis previa (pequeñas calcificaciones, engrosamientos pleurales, etc.) En casos dudosos (PPD negativo pero historia de exposición o radiografía sospechosa) puede ser necesario realizar estudios de anergia cutánea. Aunque no hay estudios que demuestren que los pacientes con test cutáneos de sensibilidad retardada negativa se beneficien de la profilaxis con isoniacida, por analogía con otros grupos de población puede considerarse su administración en estos pacientes. Antes de iniciar la administración de isoniacida se obtendrán muestras para cultivo con el objetivo de poder detectar una posible infección activa.

- **Vacunas**

Se recomienda administrar antes del trasplante las siguientes: gripe, neumococo, *H. influenzae*, meningococo y hepatitis B (y hepatitis A en receptores de trasplante hepático) si no ha habido contacto previo. La mayor parte de los grupos de trasplante no administran aún la vacuna de la varicela. Esta se aplica en los niños seronegativos que esperan un trasplante.

En el caso de la administración de la vacuna neumocócica antes del trasplante sólido, aunque su eficacia no es completa se sugiere revacunar, una sola vez, a los pacientes a los 5 años de la primera dosis.

Tabla 2. Vacunaciones en los receptores de TR.

Recomendadas	Aconsejables	No Administrar
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B (seronegativos) • Hepatitis A (en receptores de trasplante hepático seronegativos) • Varicela (niños seronegativos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gripe (anual) • Neumococo • H. Influenzae • En niños: meningococo, vacuna inactivada de la polio (im) y difteria-tetánica (en <7 años, difteria-tétanos-pertussis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Triple vírica (parotiditis, rubeola y sarampión) • Fiebre amarilla • Fiebre tifoidea oral • Varicela (postrasplante) • Vacuna oral de la polio • BCG

Conclusiones

Las infecciones en el paciente trasplantado son producidas por distintos gérmenes según el tiempo de evolución lo cual es de indudable interés pues nos orienta a un diagnóstico etiológico. Dentro de las más frecuentes se describen las del tracto urinario. En el receptor de trasplante con sospecha de infección el objetivo principal es el diagnóstico precoz y el tratamiento específico de la misma.

El manejo de las infecciones postrasplante, resulta complejo debido a la agresividad con que pueden comportarse las infecciones en este grupo de población y a las dificultades que entraña su diagnóstico y tratamiento. Además de las limitaciones en el uso de antibióticos por la interacción con los inmunosupresores y, por la toxicidad del injerto. Por ende, la prevención de las complicaciones infecciosas es siempre preferible al tratamiento de las mismas, sobre todo cuando se trata de pacientes inmunocomprometidos.

El término profilaxis se aplica a la administración de un antimicrobiano a toda la población de riesgo para prevenir una infección concreta. En infecciones de gravedad significativa con profilaxis muy eficaces, como es el caso de *P. carinii*, se recomienda profilaxis universal aunque la incidencia sea pequeña.

En la actualidad la denominada "preemptive therapy" o tratamiento anticipado que se refiere a la administración de antimicrobianos para prevenir el desarrollo de una infección grave en pacientes aún asintomáticos pero que se sabe que tienen un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad, dicho riesgo se establece basándose en un marcador de laboratorio o en una característica clínica o epidemiológica. La administración de tratamiento en dicho momento se supone que es de la máxima eficacia para abortar el curso clínico de la infección y además permite minimizar el número de pacientes tratados innecesariamente.

La difusión del uso de antimicrobianos con fines profilácticos no está exenta de riesgos tanto para el paciente como para el ecosistema. Por tanto es preciso intentar definir las

medidas que son realmente eficaces y necesarias. En cualquier caso, las recomendaciones que se han presentado en este capítulo han de adaptarse a la situación peculiar de cada protocolo de trasplante y de cada centro hospitalario y han de ser revisadas periódicamente.

Con relación a la infección por el coronavirus es importante apearse a los protocolos establecidos por el país para el tratamiento de este tipo de pacientes de alto riesgo e inmunosuprimidos la gran parte de ellos sin perder de vista que aún serán necesarios, por el momento en que se encuentra el estudio de este tipo de virus y los coronavirus en general, seguir el resultado de las investigaciones en curso y llevarlas al mencionado protocolo particularizando las características de cada caso y la fase de evolución de la enfermedad en que se encuentre.

Referencias Bibliográficas:

1. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, et al; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRASEIMC/ REIPI recommendations. *Transplantation Rev (Orlando)*. 2018; 32: 36-57.
2. Cervera C, Linares L, Bou G, Moreno A. Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30 Suppl 2:40-8.
3. Herati RS, Blumberg EA. Losing ground: multidrug-resistant bacteria in solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25:445-9.
4. Linares L, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, et al. Epidemiology and Outcomes of Multiple Antibiotic-Resistant Bacterial Infection in Renal Transplantation. *Transplant Proc*. 2007; 39: 2222-4.
5. Hamandi B, Holbrook AM, Humar A, Brunton J, Papadimitropoulos EA, Wong GG, et al. Delay of Adequate Empiric Antibiotic Therapy Is Associated with Increased

- Mortality among Solid-Organ Transplant Patients. *Am J Transplant*. 2009; 9: 1657-65.
6. Cervera C, Van Delden C, Gavaldà J, Welte T, Akova M, Carratalà J; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 Suppl 7:49-73.
 7. Linares L, Cervera C, Cofán F, Lizaso D, Marco F, Ricart MJ, et al. Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum and AmpC β -Lactamase-Producing Gram-Negative Rods in Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2008; 8: 1000-5.
 8. Pouch SM, Kubin CJ, Satlin MJ, Tsapepas DS, Lee JR, Dube G, et al. Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015; 17:800-9.
 9. Freire MP, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Moura ML, De Paula FJ, Spadão F, et al. Amikacin prophylaxis and risk factors for surgical site infection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015; 99:521-7.
 10. Lanini S, Costa AN, Puro V, Procaccio F, Grossi PA, Vespasiano F, et al; Donor-Recipient Infection (DRIn) Collaborative Study Group. Incidence of carbapenem-resistant gram negatives in Italian transplant recipients: a nationwide surveillance study. *PLoS One*. 2015; 10:e0123706.
 11. Simkins J, Muggia V, Cohen HW, Minamoto GY. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis*. 2014; 16:775-82.
 12. De Maio Carrilho C, Marques de Oliveira L, Gaudereto J, Perozin JS, Urbano MR, Camargo CH, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. *BMC Infect Dis*. 2016; 16:629.
 13. Johnson LE, D'Agata EMC, Paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2009; 11:227-34.
 14. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Bacterial urinary tract

- infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012; 14:595-603.
15. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C, et al. Urinary tract infections in kidney transplant patients due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-producing extended-spectrum β -lactamases: risk factors and molecular epidemiology. *PLoS One*. 2015; 10:0134737.
 16. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of Antibiotic Resistance on the Development of Recurrent and Relapsing Symptomatic Urinary Tract Infection in Kidney Recipients. *Am J Transplantation*. 2015; 15:1021-7.
 17. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, González E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016; 18:575-84.
 18. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, Pottebaum AA, Santos CAQ, Gharabagi A, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32:1758-66.
 19. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2014; 28:683-90.
 20. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transpl*. 2016; 16:2943-53.
 21. Nitrofurantoína (Furantoína®): Nuevas restricciones de uso. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NIMUH_FV_16-nitrofurantoina.htm.
 22. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Crit Care Med*. 2020 Feb; 21(2): e52-e106.

23. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304-77.
24. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish society of chest diseases and thoracic surgery (SEPAR). *Archivos de Bronconeumologia* 2010; 46.
25. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:1253-63.
26. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury Comment. *The Lancet* 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
27. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Persons Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. 03/II/2020; Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html>. Visualizado 09/II/2020.
28. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine United States*; 2018; 197: 757–767.
29. Zhi-Min Chen, Jun-Fen Fu. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics* 2020; doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5.
30. Fabrizi F, Martín P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5(6): 1452-61.
31. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison V A, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infec Dis* 2000; 30:696-709.

32. Mármol A, Moreno D y Alfonso J. Infección en el TR. Transp Proc. Vol 28, No. 6, 3306, dic. 1996.

RECHAZO AGUDO Y DISFUNCIÓN RENAL PRECOZ EN EL TRASPLANTE RENAL.

Alexander Mármol Sónora, Julio Valdivia Arencibia, Anselmo Abdo Cuza, Cristian Leyva De la Torre, Silvia Fernández-Vega García, Lianet Noa Fernández, Lázaro Capote Pereira, Antonio Enamorado Casanova, Jorge Pablo Alfonzo Guerra.

Rechazo Agudo

Antes de adentrarnos en el tema, primero que todo pidiéramos preguntarnos: **¿Qué es un trasplante o injerto?**

Un trasplante o injerto es la transferencia de células vivas, órganos o tejidos de una parte del organismo a otra, o de un individuo a otro. Según la relación existente entre donante y receptor, se pudieran definir diferentes tipos de trasplante. Así por ejemplo, se denomina autotrasplante a aquel injerto en el que donante y receptor son el mismo individuo, como ocurre, por ejemplo, en trasplantes de piel o el autotrasplante renal que se practica determinadas situaciones cuando existe por ejemplo una estenosis arterial importante que causa hipertensión arterial severa y compromete la función renal. Otra definición sería el trasplante singénico, que es aquel que se realiza entre dos individuos que son genéticamente idénticos (gemelos univitelinos o animales de experimentación seleccionados).

El alotrasplante, que es el que más se realiza en la trasplantología de órganos sólidos, es el que se efectúa entre dos individuos diferentes pertenecientes a la misma especie. El xenotrasplante, es el efectuado entre dos individuos de especies diferentes, algo que promete en un futuro, ser fuentes de órganos para humanos, provenientes de animales.

¿A que se denomina rechazo agudo y que objetivo tiene la inmunosupresión?

Rechazo agudo (RA)

Tras el trasplante, en este caso que nos ocupa, de riñón, si el donante y el receptor no son idénticos genéticamente, el sistema inmunitario del receptor reconoce al órgano trasplantado como algo extraño, desencadenando una respuesta inmunitaria de rechazo contra el nuevo órgano, denominada rechazo agudo. La respuesta de RA, mediada principalmente por la inmunidad celular, suele aparecer durante el primer año postrasplante, sobre todo en los primeros meses. Pudiera predecir incluso, la aparición de lo que por mucho tiempo se le denominó: rechazo crónico y que ya últimamente se refiere como nefropatía crónica, al irse conociendo que existen múltiples factores que lo propician, no solo tiene influencia la clásica cadena inmunológica del rechazo.

Existe RA que aparece tan precozmente como en el mismo acto quirúrgico, los cuales no dependen de esta respuesta inmunológica puramente celular sino de la anticorpal, lo cual detallaremos más adelante. Estos, con las modernas tecnologías de biología molecular, son cada vez menos frecuentes.

El proceso de rechazo, desde que comenzó a estudiarse, se ha considerado en dos vertientes, la vía celular y la humoral. Este último, es cuando la respuesta es mediada por anticuerpos y al cual también suele denominarse vascular, por el predominio de su daño histológico. Se sabe, que no son nunca rechazos celulares y humorales puros. Cuando se desencadena la cascada del rechazo, siempre existe participación de ambas respuestas, la celular y la humoral. Lo que sucede es que, en ocasiones existe un predominio de una sobre la otra y es por ello que hace ya algún tiempo, se escuchaba decir este paciente tiene un rechazo celular o tiene un rechazo vascular.

Con las nuevas clasificaciones histológicas, que se van actualizando por grupos de expertos de diferentes latitudes, ya se perfecciona y especifica el tipo de daño, que va desde los túbulos, el glomérulo, hasta el intersticio y los capilares. La más conocida nomenclatura es, clasificación de Banff, por ser en este lugar donde primero se reunieron los expertos, pero esto no significa que otros grupos hayan hecho su propia

clasificación para adaptar sus protocolos de actuación a las mismas, a su experiencia. De todas formas, la referente mundial es la clasificación de Banff.

A lo que se denomina rechazo a predominio celular, es lo que histológicamente más se encuentra ante una disfunción renal aguda inmunológica. Este rechazo está mediado fundamentalmente por la reacción de las células T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el órgano trasplantado. El reconocimiento de estos aloantígenos pone en marcha la liberación de IL-1 y de IL-2, con la consiguiente activación y proliferación de células CD4 y CD8. La mayoría de los RA se producen en los primeros meses postrasplante. En general, estos episodios de rechazo se asocian a alteraciones funcionales del órgano en cuestión, como por ejemplo el aumento de las cifras de creatinina plasmática. Pero, la biopsia del órgano trasplantado es el método más fiable y objetivo del diagnóstico.

Tras el trasplante renal, si el donante y el receptor no son idénticos genéticamente, el sistema inmunitario del receptor reconoce al órgano trasplantado como un elemento extraño, desencadenando una respuesta inmunitaria de rechazo contra el nuevo órgano denominada RA. La respuesta, mediada principalmente por inmunidad celular, suele aparecer durante el primer mes postrasplante y predecirá la aparición de nefropatía crónica en un futuro, comprometiendo la supervivencia del injerto a largo plazo.

El objetivo de la terapia inmunosupresora es controlar la respuesta inmunológica contra el órgano trasplantado. De este modo, con los nuevos inmunosupresores, la incidencia de RA ha disminuido en los últimos años hasta situarse entre un 20 y un 25 % en función del esquema de inmunosupresión, en el trasplante con DF, y entre un 5 a 10 % en el DV. Incidencia de RA no significa para nada, que estemos hablando de pérdida del injerto sino de frecuencia de presentación. Ya por concepto de RA, se pierden cada vez, menos órganos. Los grupos de mayor desarrollo en la trasplantología, refieren menos de un 5 % de riñones que no tienen función renal al año del trasplante.

Protocolos de inmunosupresión en trasplante existen, como grupos de trasplantes pueda haber. Así se dijo desde un inicio, y perdura este concepto en el tiempo. No obstante, en más de la mitad de los casos y pese a las modernas drogas de inmunosupresión, la estrategia sigue siendo como bases fundamentales: asociación de un inhibidor de la calcineurina, un inhibidor de la división celular (antimetabolito) o de la proteína mTor y un corticoide.

El estrecho índice terapéutico de los anticalcineurínicos, y su elevada variabilidad inter e intraindividual, definen las características que exigen su monitorización farmacocinética para ajustar las dosis de acuerdo con las concentraciones sanguíneas y con ello la optimización de la misma. Así, varios autores han confirmado la asociación entre las concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de ciclosporina, tacrolimus o micofenolato de mofetilo y el riesgo de aparición de un episodio de RA. No obstante, si bien el mundo define como mandatorio dosificar los anticalcineurínicos por su estrecho margen o ventana de uso, no es así para el caso del micofenolato, al cual, muy pocos lo dosifican.

Por otro lado, es necesario conocer y controlar diversos factores que pueden llevar a un aumento de la variabilidad inter e intraindividual del comportamiento cinético de estos fármacos, entre ellos la presencia de variabilidad genética con influencia en la biodisponibilidad y el metabolismo, interacciones farmacológicas, grado de funcionalidad renal y hepática, el sexo y la edad de los pacientes, entre otros. Además, el riesgo de RA no sólo depende de la dosis inmunosupresora, sino que también está influenciado por diferentes factores clínicos dependientes del receptor, del donante o del propio órgano trasplantado, como la edad, el sexo, la compatibilidad inmunológica, si es o no un retrasplante, la presencia de necrosis tubular aguda, la procedencia del injerto (donante vivo o fallecido) o el tiempo de isquemia fría. El tener en cuenta la posible influencia de estas variables en su conjunto, podrá ayudar a predecir el riesgo de RA en el paciente con un trasplante renal.

En la actualidad, el tacrolimus es el inhibidor de la calcineurina más utilizado porque presenta menor incidencia de efectos adversos y una eficacia similar o superior a

ciclosporina en supervivencia a corto plazo. Se puede incluso emplear como tratamiento de la crisis de RA, además de ser profiláctico, bondad que no posee la ciclosporina. Su mayor inconveniente es el incremento de la incidencia de diabetes postrasplante, pero no obstante sus ventajas superan esto.

El intervalo terapéutico establecido para asegurar su máxima efectividad y mínima toxicidad, por supuesto que depende de en qué tipo de protocolo se encuentre el paciente y de cuáles son sus riesgos. No es igual un primer trasplante que un retrasplante, que un donante vivo ó fallecido. No obstante, se sugiere un rango en sangre entre 5 a 15 ng/ml y por supuesto que va a depender también del tiempo posterior al trasplante que se esté recomendando. No sería igual al mes del trasplante que al año o dos.

La frecuencia de monitorización y el seguimiento farmacocinético en el postrasplante inmediato dependerán del tiempo tras el trasplante y de la situación clínica del paciente. Así, durante el primer mes se recomienda realizar dos monitorizaciones semanales, que se irán espaciando en el tiempo hasta una vez por semana entre el segundo y tercer mes postrasplante y así sucesivamente, si no existen complicaciones, pues será cada vez más esporádico.

En la práctica clínica, la prevención y, en su caso, el diagnóstico precoz y el tratamiento del RA constituyen objetivos prioritarios de los equipos interdisciplinarios de trasplante, entre otras razones porque sigue siendo el principal factor de riesgo de desarrollo de la nefropatía crónica, determinando la función renal y el fracaso del injerto a mediano y largo plazo.

De este modo, los pacientes identificados con mayor riesgo de RA, serán candidatos a una secuencia mayor de seguimiento clínico habitual. La monitorización farmacocinética de ciclosporina o tacrolimus, también será más estricta. La modificación de la dosis diaria de tacrolimus con el objetivo de mantener las concentraciones sanguíneas en el límite superior del intervalo terapéutico, son claves

(alrededor de 15 ng/ml), evitando los valores infraterapéuticos y minimizando el riesgo de aparición de un episodio de RA.

Aunque hoy día se sigue preconizando más el empleo de tacrolimus, la clásica ciclosporina no ha dejado de ser empleada. Sobre su monitorización, a inicios se empleaba la dosis valle o el llamado C-0, a 12 hs de haberla ingerido el día previo. Luego y ya es hace muchos años que se hace, el C-2 ha constituido ser el mejor momento de dosificarla, esto estaría en relación a la posibilidad real de cada departamento y/o laboratorio de poderlo asumir. Desde que se comenzó a realizar esta dosificación dos horas luego de ingerirla, la incidencia del RA en el primer año, disminuyó en un 10 % en casi todos los reportes.

Tipos de rechazos

Dependiendo del momento de presentación, a priori y por la clínica, se distinguen varios tipos de rechazo:

El rechazo hiperagudo o sobreagudo, que se produce sólo horas o incluso minutos después de realizado el injerto. El rechazo agudo acelerado (también llamado hiperagudo retardado) que se manifiesta durante los primeros días postrasplante. Ambos están en relación a la presencia de anticuerpos preexistentes en el suero del receptor frente a las moléculas HLA del donante, que viene siendo como una memoria histórica que se despierta.

El rechazo agudo, es aquel que se produce en los primeros meses de postrasplante. No se conoce el mecanismo exacto por el que se produce un RA, pero los hallazgos histológicos y la respuesta a la terapia inmunosupresora indican que en él intervienen tanto la inmunidad específica (humoral y celular) como otros mecanismos no específicos (respuesta inflamatoria con estimulación de polimorfonucleares, plaquetas y macrófagos).

Rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMAc)

Conocido también como rechazo agudo humoral, es en la actualidad una de las principales causas de disfunción aguda y crónica del trasplante renal. Aunque la relación entre anticuerpos anti-HLA y rechazo hiperagudo es conocida desde los años 60, desde hace pocos años la mayor posibilidad de detectar dichos anticuerpos mediante técnicas de fase sólida y el hallazgo en las biopsias de C4d (un producto de degradación del complemento) han permitido un mejor conocimiento de la teoría humoral en el rechazo agudo y crónico del trasplante.

El RAMAc se produce por sensibilización previa a los antígenos HLA del donante tras transfusiones, embarazos o trasplantes previos, aunque otros antígenos como MICA, endotelio, receptor de AT2 y antígenos menores, pueden igualmente producirlo. Es más frecuente en pacientes retrasplantes o hipersensibilizados. En la etiopatogenia juega un papel fundamental, aunque no único, el complemento mediante la unión antígeno-anticuerpo y la formación del complejo de ataque a la membrana que produce lesión celular.

El rol de las células NK y la lesión endotelial con formación de microtrombos son igualmente importantes en su desarrollo. Al expresarse los antígenos HLA en el endotelio vascular la lesión principal va a ser una capilaritis peritubular o de glomérulos, aunque esta puede estar ausente. Se manifiesta a los pocos días o semanas dependiendo de si ha habido desensibilización previa.

Por último, durante varias décadas, se estuvo hablando del rechazo crónico, que como se decía inicialmente, ya ha dejado de ser denominado así, se describe como nefropatía crónica del trasplante, cuya etiología cada vez más tiene factores predisponentes y que se subclasifican en factores de dos grandes grupos, los inmunológicos y los no inmunológicos. Ambos factores se imbrican entre ellos y constituye esta nefropatía crónica, la principal causa de pérdidas de injertos y retorno a la diálisis o a un próximo trasplante.

Existe también una modalidad, que se denomina rechazo subclínico o silente. Como su nombre indica, no tiene traducción clínica sin embargo en la biopsia renal, si se encuentran signos histológicos de reacción de rechazo agudo inmunológico. De no realizar, protocolos de biopsias sistemáticas, estos tipos de rechazos pueden pasar inadvertidos, comprometiendo o no, en semanas o meses posteriores, la función renal. La biopsia puede adelantar el diagnóstico y evitar mayores complicaciones.

Los que trabajan más esta línea de rechazo, plantean una incidencia hasta de un tercio, en los primeros tres meses postrasplante, dentro de ellos, a su vez la mayor parte se clasifican como "borderline", los cuales pueden o no ser tratados, dependiendo de otros elementos clínicos y queda a la disposición de los equipos trasplantadores.

Factores que influyen en el rechazo de órganos

Nos hemos referido ya a que el éxito o el fracaso de un determinado trasplante, depende en gran medida de la relación genética existente entre donante y receptor. Pues bien, cada especie animal posee un conjunto de genes denominado genéricamente Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), y en el caso de los humanos, sistema HLA (del inglés Human Leukocyte Antigens), que codifica para una serie de moléculas presentes en la superficie de las células, que son las que determinan en gran parte el grado de compatibilidad o incompatibilidad en el trasplante de órganos. Es evidente que la función fisiológica de estas moléculas no es el rechazo de órganos o tejidos, pero el conocimiento que se tiene en la actualidad de ellas, proviene en gran medida de la influencia que ejercen en la inmunobiología del trasplante.

La presencia en los órganos injertados de moléculas HLA distintas a las del receptor (situación de incompatibilidad HLA) provoca en éste el desarrollo de anticuerpos y células T citotóxicas dirigidas frente a dichas moléculas, lo que conduce al rechazo de dicho órgano. Por el contrario, si las moléculas HLA presentes en el órgano injertado son iguales a las del receptor (situación de compatibilidad HLA), se reduce en gran

medida la incidencia y la severidad del rechazo, aumentando por tanto la supervivencia del injerto.

En la prevención del rechazo se puede actuar a diferentes niveles. Antes del trasplante, buscando la máxima compatibilidad posible entre el donante y el receptor y asegurándose de que, en todo caso, el receptor no tiene anticuerpos preformados contra los antígenos HLA del donante. Después del trasplante, la prevención es con el uso de una terapia inmunosupresora adecuada, a cada caso en específico, porque existen diferentes protocolos en relación a cada receptor.

Influencia de la compatibilidad HLA

Si se analiza el tiempo de supervivencia del injerto, se demuestra que cuanto mayor es la compatibilidad HLA mayor es la supervivencia de los mismos. En efecto, la supervivencia a largo plazo (sobre todo después de los 5 primeros años), es mayor cuanto mayor sea el grado de compatibilidad HLA, sobre todo en lo que se refiere a las moléculas de clase II. Por ello, es necesario realizar la tipificación HLA de aquellos pacientes que entran en lista de espera para recibir un determinado órgano. En el momento en que se produce una donación de fallecido, se realiza la tipificación HLA del donante, lo que nos permite seleccionar los mejores receptores de entre todos los candidatos que figuran en la lista de espera.

El hecho de que la compatibilidad HLA de clase II, sea más importante que la de clase I en el trasplante de órganos, no está totalmente aclarado, pero parece tener su origen en la manera en que se induce la respuesta inmune. Se sabe que los linfocitos T CD4+, sólo son capaces de reconocer las moléculas que le son presentadas en la superficie de las células unidas a moléculas de clase II (restricción por clase II), por el contrario, los linfocitos T CD8+, sólo son capaces de reconocer moléculas que le son presentadas en la superficie de las células unidas a moléculas de clase I (restricción por clase I). Como la activación de las células T CD8+ requiere la participación de células T CD4+ activadas, es bastante lógico pensar que las diferencias en las

moléculas de clase II induzcan una respuesta alogénica más intensa que las diferencias en las moléculas de clase I.

Influencia de otros factores genéticos

Un hecho demostrado repetidamente es que la supervivencia del injerto es mayor entre individuos emparentados HLA compatibles que entre individuos no emparentados con el mismo grado de compatibilidad HLA. Esto puede ser originado por tres causas.

En primer lugar, en un estudio familiar, los hermanos que presentan los mismos haplotipos son HLA idénticos. Sin embargo, cuando se trata de individuos no emparentados no se puede hablar de individuos HLA idénticos, ya que aunque dos individuos presenten aparentemente las mismas moléculas HLA, el polimorfismo del sistema es tan elevado que pueden existir diferencias.

En segundo lugar, normalmente sólo se estudian 3 ó 4 loci del MHC (normalmente los loci HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DRB1), en el caso de hermanos, y debido al desequilibrio de ligamiento entre todos los genes de la región MHC, los loci no estudiados serán también idénticos, salvo en aquellos raros casos en los que se haya producido alguna recombinación. Sin embargo, entre individuos no emparentados los loci no estudiados pueden ser diferentes.

Por último, la compatibilidad MHC es importante en la supervivencia del injerto, pero no es el único sistema que influye en la aparición del rechazo. En este sentido, se sabe que existe un grupo de elementos polimórficos, no relacionados entre sí ni con el MHC denominados antígenos menores de histocompatibilidad que presentan importancia en el rechazo de injertos. Es fácil entender que la probabilidad de que estas moléculas sean idénticas es mayor entre hermanos que entre individuos no emparentados.

Presencia de anticuerpos anti-HLA preexistentes en el suero del paciente. Para prevenir el rechazo hiperagudo y el rechazo acelerado es necesario determinar si en el suero del receptor se encuentran anticuerpos frente a las moléculas HLA del donante. Para ello, se realiza una prueba cruzada entre las células T del donante y el suero del

receptor. Si en el suero del receptor existen anticuerpos capaces de reconocer las células T del donante, el trasplante se contraindica por lo general, ya que esta reacción evidencia, en la mayoría de los casos, la existencia de anticuerpos preformados en el suero del receptor dirigidos frente a las moléculas de clase I del donante que causarían un rechazo hiperagudo o acelerado si el injerto se realizara.

El trasplante hepático constituye una excepción a esta regla, es decir, la existencia de una prueba cruzada positiva frente a linfocitos T del donante no contraindica el trasplante. Las bases de la resistencia del trasplante hepático al rechazo hiperagudo son desconocidas pero podrían estar determinadas, por ejemplo, por la secreción de moléculas HLA solubles por parte de las células hepáticas, estas moléculas solubles podrían neutralizar los anticuerpos anti-HLA preexistentes en el suero del receptor. Es por este fenómeno, que en el trasplante combinado hepato-renal, los hepatólogos preconizan el trasplante sin la espera del Cross match entre donante y receptor, incluso aunque sea positivo, es decir que existan anticuerpos contra el donante, se procede al trasplante.

Terapia inmunosupresora

Como hemos dicho anteriormente, el trasplante puede fracasar desde un punto de vista inmunológico porque se produzca rechazo. Hasta ahora nos hemos referido a las diferentes cuestiones que es necesario tener en cuenta para mejorar la supervivencia del injerto antes del trasplante. Después del trasplante se puede actuar en la prevención del rechazo con la utilización de agentes inmunosupresores.

¿Cómo tratamos un rechazo agudo?

El manejo de los episodios de rechazo agudo incluye un diagnóstico rápido y correcto, y la pronta administración de terapéutica antirrechazo. Idealmente, las dosis y duración de la terapia antirrechazo deben producir una reversión del episodio de rechazo y al mismo tiempo no causar un deterioro excesivo de los mecanismos de defensa del huésped, con las consiguientes infecciones oportunistas. Toda una balanza de riesgos-beneficios, donde se enfrenta por un lado, la posible pérdida del injerto si nos

quedásemos por debajo en inmunosupresión, pero que por el otro, un exceso, puede conllevar a infecciones y morbimortalidad no despreciable.

Existe un amplio rango de opciones diferentes para el tratamiento antirrechazo. El aumento de las dosis de corticoides constituye el tratamiento tradicional del RA. Sin embargo, la mejor ruta y dosis aún deben ser establecidas. La metilprednisolona intravenosa se ha utilizado como terapéutica de elección en la mayoría de los centros de trasplante. Las dosis han variado entre 250 y 1.000 mg por día, durante tres o cuatro días, o en días alternos hasta completar seis dosis, dicen otros autores. Luego de la administración de metilprednisolona intravenosa es habitual incrementar la dosis de prednisona oral y proceder a una rápida reducción de la misma hasta llegar a los niveles basales en una a tres semanas.

Otros grupos recomiendan hacer una meceta de dosis moderadamente alta (si el receptor no es diabético) hasta el primer mes y luego hacer una disminución hasta dejar en las dosis minimamente aceptables, por los efectos negativos de la misma. Con las modernas drogas, hasta se planea eliminar luego los esteroides, algo que estará en relación con el riesgo que se tenga o no de perder la función renal y/o de enfrentar las posibles complicaciones del esteroide, o tratar y vigilar profilácticamente la aparición de complicaciones digestivas y cardiovasculares, sobre todo, más las infecciones.

Los anticuerpos policlonales se han demostrado efectivos para revertir más del 90% de los episodios de rechazo agudo, sobre todo cuando prima el componente celular y no anticorpal. El empleo de los preparados de anticuerpos antilinfocíticos se asocia con una reversión más rápida del rechazo, menos episodios ulteriores de rechazo y mejor sobrevida del injerto que el tratamiento con corticoides, siendo a su vez efectivos en los rechazos corticorresistentes. Sin embargo, estos productos, requieren la hospitalización del paciente y se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades virales y linfoproliferativas. La globulina antitimocítica es el único agente policlonal aprobado para el tratamiento de los episodios de rechazo agudo, siendo administrada generalmente en dosis intravenosa diaria de 10 a 20 mg/kg durante 10 a 14 días.

Varios estudios han demostrado que el OKT-3 es efectivo para revertir los episodios de rechazo agudo cuando se utiliza como terapia de primera línea o como terapia de rescate. No es igual primera línea, por ejemplo cuando se enfrenta a un diabético, no se quiere emplear esteroides a grandes dosis o ya empleo un policlonal en inducción y no se puede volver a usar. Cuando se habla de rescate, lo dice la palabra, ya fueron empleado estas drogas y usted lo que busca es intentar rescatar la función renal. Esta última modalidad es de mayor riesgo por toda la carga de inmunosupresión que se tiene, es por ello que debe meditarase muy bien su uso. En los últimos años, cada vez se preconizan menos.

Tanto el tacrolimus como el micofenolato se han demostrado efectivos como agentes de rescate en el tratamiento del rechazo severo o refractario. La combinación de tacrolimus y micofenolato se ha evaluado como posible para controlar la producción de aloanticuerpos. Como ya se adelantó, cuando se combinan con la plasmaferesis, el tacrolimus y el micofenolato son eficaces para el tratamiento del rechazo agudo severo mediado por anticuerpos (rechazo humoral agudo), condición que se asocia con 50 a 80% de riesgo de pérdida del implante.

¿Qué diagnósticos diferenciales debemos tener en cuenta ante una disfunción renal aguda?

Como decíamos inicialmente, el RA es muy frecuente, pero existe un conjunto de factores que en los primeros días o semanas del trasplante, confunden y a la vez propician incluso la aparición del RA, o lo enmascaran. Es por ello que más que profundizar como tal en el RA, es bueno dar una panorámica de estas situaciones clínicas que deben ser tenidas en cuenta como propiciantes y/o confusoras.

Primero que todo, y siguiendo la línea del RA, es muy importante diferenciar, que no es lo mismo asistir a un RA en un paciente que ha recuperado total o parcialmente la función renal, que en otro que por ejemplo ha salido de su trasplante con una necrosis tubular aguda (NTA) o con un retardo de la función renal y aún se encuentra lejos de cierta recuperación de su función renal. Estas dos últimas condicionales, predisponen

al rechazo y en este caso hay que ser muy proactivos en pensar y poder diagnosticar el mismo, porque días que se pierdan de su identificación, ensombrecerían su pronóstico y recuperación.

El RA en un paciente que ha recuperado función, es mucho más fácil de identificar, a sabiendas que en esta era de las modernas drogas inmunosupresoras, puede pasar inadvertido y/o ser confundido con otras patologías o condicionales.

Es precisamente ahora que queríamos adentrarnos en estas situaciones confusoras, pero que además a veces coinciden ambas, el RA en el contexto de una de estas situaciones clínicas que explicaremos a continuación.

Lo que se espera tras el trasplante es tener una función renal inmediata, recuperación de la diuresis si no existía y mejoramiento de la filtración glomerular, expresada por una disminución constante de las cifras de azoados. Pero, puede tenerse una función renal retrasada, que sería un tipo de insuficiencia renal posterior a la cirugía del Tx, que si bien la principal causa es intrínseca, relacionada con la agresión renal por la isquemia y posterior reperfusión asociada a factores inmunológicos, en algunos casos puede existir un componente prerenal o posrenal.

Cuando es de tipo funcional, y no requiere diálisis, el pronóstico a largo plazo es mejor que en aquellos casos que si se dializan. No sería adecuado en estos casos, hablar de insuficiencia renal aguda, porque en realidad este término como dice la palabra, es para los casos que han recuperado la función, al menos parcial, y devienen una insuficiencia renal, así sí que se pudiese llamarse aguda. De lo contrario, lo más común es escuchar el término de disfunción renal o no recuperación de la función renal tras un TR.

De todas formas, a pesar de la mejoría en el manejo del donante y del receptor, la incidencia de la función renal retrasada y su repercusión a largo plazo, no se han modificado en los últimos años en parte debido a los casos de donantes con criterios expandidos o en asistolia.

Según diferentes reportes, entre un 10 a un 50 % de los Tx requieren de diálisis en el postrasplante, o asisten a una recuperación lenta de la función renal, con tasas de reducción de azoados baja. La función retrasada implica, de forma global, una peor supervivencia del injerto debido a una mayor frecuencia de RA, peor función renal a corto y mediano plazo y mayor riesgo de disfunción crónica del injerto. En estos pacientes es obligado comprobar que existe una adecuada perfusión del injerto, descartar una obstrucción de la vía urinaria y la existencia de RA, realizándose si es necesario una biopsia renal.

¿Cuales pidieran ser las causas de una disfunción precoz del injerto?

Necrosis tubular aguda (NTA)

Es la causa más frecuente de función retrasada, pudiendo estar entre un 5-50 % si es con DF, o entre un 5-10% con donante vivo. Su incidencia aumenta en presencia de determinados factores de riesgo relacionados con características del donante, del receptor, la preservación del injerto y el manejo perioperatorio.

Actualmente para predecir la NTA se estudian ionogramas y existen centros que hasta modelos matemáticos realizados a partir de la combinación de factores demográficos y clínicos relacionados con el donante y el receptor. Por ellos se pueden hasta predecir de su recuperación o su pronóstico. Centros más desarrollados estudian determinaciones en suero y orina, de biomarcadores indicativos de daño renal (u-NGAL, IL-18) Conociendo el riesgo pretrasplante, se pueden adoptar estrategias dirigidas a favorecer su rápida recuperación como minimizar inicialmente la dosis de ciclosporina o tacrolimus, acortar los tiempos de isquemia fría, selección adecuada del receptor, entre otros.

Su causa es un daño por isquemia-reperfusión, tras horas de isquemia, incrementa el daño celular. En una primera fase de hipoxia, en las células endoteliales renales del donante se va a producir un aumento del tono microvascular y expresión de las moléculas de clase I, lesión de la membrana celular y depósitos de fibrina.

En las células epiteliales hay aumento de superóxidos, alteración metabólica y fallo en la bomba Na/K ATPasa. Tras el desclampaje, la revascularización va a producir una activación del complemento, atracción de linfocitos, liberación de interleukinas y moléculas de adhesión, presentación de los antígenos exógenos a los órganos linfoides del receptor y mayor producción de superóxidos.

La consecuencia va a ser el desarrollo de necrosis y apoptosis, y estimulación de la respuesta inmune, por lo que estos injertos tienen mayor incidencia de rechazo agudo. Por otro lado, los factores inmunológicos hacen que el injerto sea más susceptible a la lesión por isquemia-reperfusión (mayor incidencia de NTA en retrasplantes e hipersensibilizados). Si no se añaden otros factores agravantes (rechazo, nefrotoxicidad por fármacos, reducción del flujo por bajo gasto cardiaco o estenosis arterial) el cuadro suele resolverse en los primeros 7-14 días. La coexistencia con RA empeora el pronóstico del injerto, por lo que es fundamental diagnosticarlo y tratarlo precozmente.

La NTA puede aparecer en los primeros tres meses en injertos con buena función previa, siendo la etiopatogenia la misma que la de los riñones nativos agravada por el uso de anticalcineurínicos. Como clásicamente se recomienda, tendríamos que pensar entonces en factores prerenales, renales y postrenales, con la característica en el Tx, que el uso de los anticalcineurínicos, son un sustrato que existe y predispone, incluso confunde el diagnóstico.

Trombosis y/o oclusiones vasculares

Diversas entidades pueden comprometer la perfusión del injerto renal, destacando: *trombosis arterial y venosa, estenosis de la arteria del injerto y fístula arteriovenosa intrainjerto y el ateroembolismo*. En éste último, la fuente de émbolos puede ser el árbol vascular del receptor o del donante. Este último caso se asocia a mayor carga de émbolos y peor pronóstico.

No obstante, por la frecuencia de presentación, generalmente todo puede comenzar como una obstrucción parcial, que en el caso de compromiso de la circulación arterial,

la clínica es diferente a la venosa. En el primer caso, disminuye el flujo, se incrementa la creatinina, se puede desaparecer un soplo renal (si existía) o el doppler evidencia un incremento de la resistencia. Al pasar las horas esta puede llegar a una obstrucción total y definitivamente se pierde la diuresis si es que era solo a expensas del injerto y es más bien una causa silente de disfunción aguda. Para el caso de la obstrucción venosa, como si existe perfusión renal pero lo que está comprometido es su retorno al torrente circulatorio, el órgano aumenta de tamaño y comienza la hematuria. El dolor es típico y puede incluso terminar en la fisura renal, el estallamiento y por ende, es una urgencia quirúrgica.

Es de baja incidencia, la obstrucción intermitente de la arteria renal, generalmente en relación al sitio de la sutura arterial y el movimiento que puede tener el órgano postrasplantado en los primeros días. Esto como es natural se acompañaría de una clínica igualmente intermitente que juega con la diuresis y la función renal medida por la creatinina. Aunque es de baja incidencia, se observa más cuando en el injerto, no se cuenta con el parche aórtico ó cuando proviene de un donante vivo, lógicamente sin este parche arterial. Es clave el uso del doppler sistemático, incluso en varios momentos del día, porque su solución, sería la pronta actuación quirúrgica evitando la obstrucción total, que en su generalidad ya a muchas horas de ocurrida no permite su recuperación y se termina en la nefrectomía del injerto.

Hipovolemia

Puede ser de cualquier etiología. Se relaciona mucho con la diálisis pretrasplante y/o con una reposición inadecuada de volumen en el acto quirúrgico y/o en el posoperatorio inmediato. Otras causas pudieran ser las hemorragias y vasoconstricción de origen farmacológico. La vasodilatación, inducida por anestésicos o por la liberación de citoquinas cuando se usan anticuerpos monoclonales anti CD-3 (OKT-3, quiméricos), policlonales como las globulinas y el alemtuzumab. De todas formas, de las causas mencionadas, por drogas es menos frecuente.

La hipovolemia, perpetúa la hipoperfusión y son riñones que por lo general comienzan con retardo de la función renal y NTA. Otros prefieren llamar, riñones con tubulopatías, que estas a su vez pueden ser con diuresis conservada o no. El termino NTA se preconiza cuando existe necesidad de diálisis postrasplante mientras que una tubulopatía con diuresis conservada, incluso sin disminuir los azoados, o haciéndolo lentamente, no suele llamarsele NTA aunque sabemos que por supuesto si se realizara una biopsia renal, se encontraría histológicamente, una NTA.

Estos cuadros de hipoperfusión, predisponen luego a la ocurrencia de RA, porque se imbrican fenómenos isquémicos con los inmunológicos y por ende, se despierta o activa la cascada del rechazo.

Toxicidad por anticalcineurínicos

La nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimus es un efecto adverso claramente establecido en el trasplante renal, pudiendo presentarse de forma aguda o crónica. La nefrotoxicidad aguda aparece fundamentalmente en el postrasplante precoz, siendo de carácter hemodinámico-funcional, dosis-dependiente y reversible.

También y aunque menos frecuente, es típica en los primeros meses hasta tanto no se haya precisado bien la dosis individual del paciente, atendiendo a sus variabilidades intrapacientes, que dependerán desde la interacción con otros medicamentos que reciba, hasta de la dieta. Afecta fundamentalmente a los vasos y los túbulos ocasionando disfunción endotelial, disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras (prostaglandinas, óxido nítrico) y aumento de vasoconstrictoras (endotelina, tromboxanos, hiperactividad simpática), con vasoconstricción arteriolar, disminución del flujo y del filtrado glomerular.

Las lesiones crónicas son debidas al mantenimiento de la vasoconstricción, isquemia, sobre-expresión de TGF- β , apoptosis y mecanismos reparativos que ocasionan lesiones estructurales. La ciclosporina tiene mayor efecto nefrotóxico que el tacrolimus y un perfil tóxico extra renal diferente. Otros factores que influyen en su desarrollo son:

edad del donante, uso de AINEs, depleción de Na y uso de diuréticos, diferentes polimorfismos genéticos y sobreexposición sistémica y local al fármaco.

Cuando es inicial, se manifiesta clínicamente como una función retrasada en su recuperación, especialmente con donantes marginales, o como disfunción aguda e hipertensión arterial en pacientes con buena función renal previa. Puede aparecer hiperpotasemia, hiperuricemia, acidosis metabólica, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipercalciuria, por efecto tóxico tubular. Raramente puede inducir un cuadro de anemia hemolítica microangiopática con descenso de la hemoglobina y las plaquetas, aumento de LDH y bilirrubina indirecta.

Cuando es aguda la toxicidad, que por lo general ocurre en los primeros meses hasta que se ha logrado estabilizar el inmunosupresor, su ventana terapéutica, pudiera relacionarse con pérdida precoz del injerto, pero clínicamente existen intervenciones para revertirla, disminuyendo la dosis o haciendo ventanas sin el medicamento por unos días, hasta retomar dosis inicial o dosis menores. Ya tardíamente es más difícil que se comporte como una disfunción aguda, más bien lo que provoca efectos nefrotóxicos tardíos, y se combina mucho su participación en la pérdida del injerto, con la disfunción crónica y la nefropatía crónica del injerto, a tal punto que muchas veces es hasta indistinguible la una de la otra, de hecho se dice que en un 25 % de las biopsias en disfunción renal crónica, hay influencia de ambos factores imbricados.

Toxicidad por otras drogas

El injerto es muy susceptible al efecto nefrotóxico de contrastes y algunos fármacos como los AINEs y aminoglucósidos, fundamentalmente. No obstante, además las dosis de los antimicrobianos, antivirales y antifungicos, usados como profilaxis o tratamiento, deben ajustarse al grado de función renal (cotrimoxazol, cefalosporinas, ganciclovir, valganciclovir y anfotericina B), así como considerar anticipadamente su posible influencia en los niveles de anticalcineurínicos. Algunos son capaces de incrementar sus niveles de forma exponencial, como serían por ejemplo el ketoconazol o las

eritromicinas. En menor grado lo pueden provocar algunas drogas de empleo rutinario como hipotensores, los anticálcicos, sobre todo el verapamilo.

No escapa el injerto a la Nefritis intersticial aguda inmunoalérgica similar a la que aparece en riñones nativos. El interrogatorio y el correcto despistaje de medicamentos, son fundamentales. Se ha descrito el desarrollo de “enfermedad del suero” por fármacos debido a hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos. Los reportes más importantes son en el uso de inducción con anticuerpos policlonales (ATG) y más cuando son procedentes de caballo y no tanto del conejo. Esta se caracteriza por una insuficiencia renal aguda, con fiebre moderada y bien tolerada, pero prácticamente casi nunca deja de presentarse un dolor en la articulación témporo-mandibular.

El retiro del policlonal no es la forma de revertirla pues generalmente se observa terminando el tratamiento. Lo ideal en este caso es el empleo de esteroide en mayor dosis y el uso de analgésicos y antipiréticos. No se han descrito perdidas de injertos por esta enfermedad, cursa con una IRA de recuperación rápida, por lo general.

Riñón no viable

A pesar del mayor uso de donantes marginales, por este conceto de riñón no viable, se desechan cada día menos órganos, descartadas por supuesto las trombosis vasculares y el rechazo agudo. Son muchos los reportes al respecto, en algunas series tan solo ocurre en menos del 1 % de los casos, pero no es tan así para muchos centros, donde los hay reportando cerca del 5 %.

Por lo general, se trata de riñones procedentes de donantes añosos, con afectación cardiovascular y/o isquemias frías prolongadas agravadas por la exposición a anticalcineurínicos. Aunque la recuperación parcial de la función renal es posible, el pronóstico del injerto a corto y medio plazo es pobre. Muchas veces, al realizar biopsias de protocolo ante órganos que no recuperan la función renal, se observa en la biopsia, signos de rechazo agudo, por lo que habría que poner en una balanza lo sriesgos – beneficios de tratar el rechazo v/s la imposibilidad de recuperación real, con el riesgo

que conllevan las terapias antirechazo, sobre todo en el orden infeccioso o cardiovascular en una parte importante de la población trasplantada.

Infecciones

Tanto las pielonefritis agudas como la infección por CMV y los Poliomavirus, pueden cursar con disfunción aguda precoz del injerto. De más estaría decir, la importancia que tienen los laboratorios en el adecuado diagnóstico, que muchas veces más que por la clínica, se confirman con estos estudios. De hecho el tratamiento debe ser oportuno e inmediato, pues se relacionan con pérdidas de injertos, en una proporción no despreciables, además de que pueden comprometer la clínica del enfermo y pueden hacer no viables los órganos y poner en peligro la vida en ocasiones, por toma de otros órganos dianas. En el capítulo de infecciones, se abordará mejor el tema, simplemente lo estamos esbozando como causas de disfunción aguda importante diferenciar del rechazo agudo, que por demás muchas veces se imbrica secundariamente.

Otras causas quirúrgicas

La eliminación por el drenaje de líquido, sobre todo si es abundante, orienta a *hemorragias* si sangre, a un seroma o a la *fuga urinaria* si es claro y su análisis muestra una composición similar a la orina, o a un *linfocele*. En el estudio por el laboratorio hay que tener presente que ante el uso de drogas linfocito específicas como los mono y policlonales, no se observan linfocitos en el líquido, incluso cuando de linfa se trate, algo que puede confundir el diagnóstico del líquido.

La hemorragia aguda es un cuadro muy florido, con toma de la hemodinámica, caída de diuresis, y la dehiscencia de sutura debe ser el primer diagnóstico diferencial porque no solo compromete la función renal sino la vida del paciente. Las fisuras renales y el estallamiento, también, como suele ocurrir en las trombosis venosas. Cuando no es aguda, puede confundir pero los complementarios de imagenología por lo general permiten precisar el líquido extrarenal, que por cierto a veces hace difícil realizar la biopsia cuando se está sospechando que además pudiera existir un componente parenquimatoso en la toma de la función renal.

Otras veces es solo por la disminución del gasto renal o la compresión de la vía urinaria. En este último caso, pudiera observarse una dilatación de la vía urinaria pero si no ha transcurrido el tiempo suficiente de aparición, los estudios isotópicos son concluyentes, al menos cuando existe un grado de función renal que permita realizarlos, de lo contrario el fondo extrarenal, se hace muy evidente.

En el capítulo de complicaciones quirúrgicas serán mejor abordados estos temas, pero no debemos dejar de mencionarlos en los diagnósticos diferenciales que muchas veces hay que hacer con el rechazo agudo y porque además en algunas de estas complicaciones, se insertan dichos RA, dígame sobre todo el retardo de función renal y la NTA.

Pruebas complementarias

Ante una disfunción aguda, en primer lugar siempre se valorará la posibilidad de obstrucción de la sonda urinaria o la hipovolemia. En un segundo paso, hay que recurrir a pruebas que demuestren la existencia de flujo sanguíneo en el injerto. Su ausencia obliga a una arteriografía o revisión quirúrgica de urgencia. En los casos con disfunción tras buena función del injerto, además de una ecografía para descartar problema vascular u obstructivo, la realización de una biopsia es imprescindible.

- [Ecografía con doppler](#). Es una técnica de gran ayuda. Una buena diferenciación seno-parénquima, unos índices de resistencia inferiores al 70 %, e índices pulsátiles en torno a 1,26, se han considerado de ayuda en el diagnóstico diferencial de la función retardada. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos parámetros para el diagnóstico de rechazo son bajas. Su utilidad principal reside en valorar si el injerto está vascularizado o no, y detectar colecciones perirrenales y/o hidronefrosis. En el diagnóstico de hidronefrosis pueden darse errores en casos de reflujo, diuresis forzada, y obstrucción aguda asociada a NTA.
- *Estudios isotópicos*. Son complementarios de la ecografía siendo importante el estudio secuencial. Los patrones gammagráficos más característicos son: (a)

secuencia normal; (b) buena vascularización con retraso o ausencia de eliminación del radiofármaco; (c) disminución de vascularización y excreción; y (d) ausencia de vascularización (trombosis vasculares, rechazo hiperagudo o agudo severo). La sensibilidad y especificidad diagnósticas son bajas.

- *Pielografía anterógrada*. Está indicada ante la sospecha, tras los estudios previos, de obstrucción de la vía o fuga urinaria. Con ella, podemos localizar la fuga o la obstrucción urinaria.
- *Arteriografía o flebografía* del injerto. Se realiza en la función retardada si los estudios ecográficos o isotópicos son compatibles con ausencia de vascularización. Algunos autores prefieren realizar exploración quirúrgica. Puede ayudar a diagnosticar un problema técnico no trombótico.
- *Angio-Resonancia Magnética Nuclear sin gadolinio*. Permite el diagnóstico de estenosis de arteria renal con una sensibilidad y especificidad aún no conocida.
- *Biopsia renal percutánea*. Es la técnica de elección para el diagnóstico diferencial de la disfunción aguda, considerándose el *gold-estándar*, aunque tiene sus limitaciones (material insuficiente, patología del donante, lesiones incipientes o inespecíficas, etc).

¿Cómo se comporta el rechazo agudo en nuestro medio?

Realmente, son pocos los estudios publicados o reportes sobre la incidencia del RA en Cuba. Cada centro tiene sus estadísticas. Más bien lo que se ha seguido de a nivel nacional entre los nueve hospitales trasplantadores y desde hace ya muchos años, es la pérdida del injerto renal y sus motivos. Dentro de ella se encuentra el RA.

Antes de comenzar haciendo un enfoque de los motivos que lo producen, en nuestro medio, es preciso por ejemplo detallar una tabla para que se comprenda, en qué proporción este fenómeno provocaperdidas de injertos.

El reporte conjunto que hace el Centro Coordinador Nacional de Nefrología y la Organización Nacional de Trasplantes, sobre los 768 primeros trasplantes renales y 59 retrasplantes, entre 2015 y 2019, ambos incluidos, se puede constatar que en primeros

injertos, el 13 % lo pierde por este motivo. Para segundos trasplantes, se incrementa, a 20 %. Aunque aquí no se detalle, podemos asegurar que en casi la totalidad de los pacientes esto ocurrió en los primeros seis meses del trasplante.

Al comparar los datos de hace más de 10 y 15 años, es evidente que ha disminuido el RA como causante de pérdidas de injertos y comprometiendo la supervivencia al primer año. Por esos años, se encontraba en un 25 % de pérdidas de injertos en primeros trasplantes, por RA, y cerca del 40 % en los segundos trasplantes.

Ha sido notorio, que la actualización de protocolos de inmunosupresión acorde a las modernas drogas que son de uso habitual en Cuba, se ha beneficiado mucho al programa. En Cuba se cuenta con la Ciclosporina Neoral, el Tacrolimus, el Micofenolato, como terapias fundamentales. Se hace inducción con Policlonales, en más de la mitad de los pacientes, en protocolos cuádruples (más secuenciales que concomitantes). Se tiene también empleado, el anticuerpo monoclonal anti CD-25 (Simulect), para terapias de bajo riesgo, cuando se quiere introducir más tardíamente el anticalcineurínico. Así se evita mayores incidencias de NTA, sobre todo en el personas mayores, cuando de riñones de criterios expandidos se trate o cuando se sospeche que se trasplantará con una isquemia fría prolongada. Ya de muy poco uso en el país, serían el Rituximab y dentro de los anti mTor, el Everolimus o Certican. Es excepcional su uso.

Con esta inmunosupresión, se ha logrado disminuir la incidencia del RA, y que cuando se presente, la función sea rescatada en gran proporción de casos.

Todos los centros cuentan con la posibilidad de dosificar el anticalcineurínico, mas la realización de la biopsia renal, pilares fundamentales en el seguimiento del paciente.

En mayor proporción, afecta el rechazo mediados por anticuerpos, como mismo es en el mundo un alineamiento de trabajo ya hace algunos años, empleando la moderna biología molecular. En Cuba se aplica la determinación del HLA tanto a receptores en listas de espera, como a donantes en el momento de la extracción, e incluso antes. Esta muy bien demostrado como se abordó en otro capítulo, que a mayor grado de

compatibilidad, ya se están viendo mejores resultados de supervivencias incluso a corto plazo, por lo que lógicamente se espera que mejore la supervivencia a mediano y largo plazo, cuando estas series sean seguidas por mucho más tiempo.

Se estudian también los anticuerpos en el laboratorio de biología molecular y ya en el último año se está implementando como práctica habitual el realizar Cross match virtual, incluso antes de la extracción de los órganos. De los casos negativos, entonces se listan de mayor a menor grado de compatibilidad HLA, se citan los casos y ya en el último momento, se procede a realizar el Cross match por citometría de flujo, al caso más compatible que generalmente será también negativo.

Se está valorando, ser tomado en cuenta para posibles intercambios de órganos, sobre todo en un futuro programa de pacientes híperinmunizados y en los casos pediátricos.

Retomando la casuística que se presentará, el rechazo híper agudo, fue más manifiesto como pérdida de injertos en los retrasplantes, como es de esperarse y se reporta internacionalmente. Las próximas estrategias que comentábamos en párrafos anteriores, sin dudas se traducirán en menor incidencia de este tipo de rechazo.

Tabla 1. Causas de pérdidas de injertos en primeros y segundo trasplantes, quinquenio 2015-2019. Cuba.

Causas de pérdidas renales	1 ^{er} TR		2 ^{do} TR	
	No.	%	No.	%
0 Recidiva GP	3	1,2	0	0
1 Fístula Urinaria	3	1,2	0	0
2 Sepsis	12	4,7	1	4,0
3 Rechazo agudo	33	13,0	5	20,0
4 Rechazo crónico	14	5,5	2	8,0
5 Sangrado Quirúrgico	17	6,7	3	12,0
6 Trombosis	34	13,4	2	8,0
7 Nunca Funcionante	27	10,6	4	16,0
8 Uropatía Obstructiva	4	1,6	0	0,0
9 Otras	13	5,1	0	0,0
10 RA por abandono tratamiento	4	1,6	0	0,0
11 Muere con riñón funcionando	88	34,6	5	20,0
12 Rechazo híper agudo	2	0,8	3	12,0
TOTAL	254	100,0	25	100,0

Fuente: CCNTR del Instituto de Nefrología.

Para finalizar, cabe destacarse que en nuestro medio, el abandono del protocolo inmunosupresor por los pacientes y/o la no adherencia, es baja en relación a los reportes de la literatura sobre todo en países latinoamericanos. Es por ello que se han perdido muy pocos injertos por este concepto. Existe una cultura en el seguimiento de los casos, y tanto la familia como el personal, participan activamente en la consecución del trasplante, en el cumplimiento de su tratamiento.

Retomando algunos de los diagnósticos diferenciales que comentábamos a inicios del capítulo, que pueden dar al traste con la función definitiva del injerto o propiciar mayor incidencia de RA, es el riñón con retardo de la función renal. En esta misma tabla, constátese que tanto en primeros como segundos trasplantes, el % de pérdidas porque el riñón nunca logra su función, no es despreciable. La trombosis vascular, también tiene relativa frecuencia en nuestro medio, por tanto en ambos casos, hay que ser muy activos en el tratamiento y/o seguimiento de estos dos cuadros clínicos.

Conclusiones

El rechazo agudo en el trasplante, es una complicación de relativa frecuencia y que puede comprometer la función renal y/o la vida, en casos que por tratamientos de las crisis agudas o los rescates, se empleen una sobre inmunosupresión o el paciente, active infecciones latentes y estas no lleguen a controlarse o erradicarse.

Dentro de las modalidades del rechazo agudo, predomina la de componente celular, el cual es mejor de tratar y rescatar. Cuando existe un predominio humoral, mediado por células de memoria, el pronóstico es más reservado para la función renal. Los modernos estudios de inmunología, serán los que definitivamente disminuirán su incidencia.

El equipo tratante, deberá estar muy alerta a los diagnósticos diferenciales o que concurran con las crisis de RA, y que cursan también con disfunciones renales agudas. El éxito de su tratamiento dependerá de la rápida y oportuna actuación.

Referencias Bibliográficas:

- 1- Mirzaee M, Azmandian J, Zeraati H, Mahmoodi M, Mohammad K, FazeliFaramarz et al. Patient Survival in Renal Allograft Failure: A Time-dependent Analysis. 2014 Jan; Vol. 6 (1): 1-6.
- 2- Otten H, Verhaar M, Borst H, Eck M, Ginkel W, Hene R et al. The significance of pretransplant donor-specific antibodies reactive with intact or denatured human leucocyte antigen in kidney transplantation. Clinical and Experimental Immunology. 2013 Sep; Vol 173 (3): 536-543.
- 3- Mármol A, Alfonzo J, Arce S, Herrera R, Magrans C, Manalich R et al. Resultados del programa de trasplante renal con DF en Cuba, 1970-2011. En: Julio Valdivia. Trasplante renal con DF, estrategias para su desarrollo. Edición Ciencias Médicas. La Habana: Editorial CIMEQ; 2013.p. 625-640.
- 4- Mármol A, Perez A, Arce S y Munoz L. Program of kidney transplantation in Cuba. TransplantationProc. 2009 Dec; 7: 3505-07.
- 5- KDIGO 2015 jan; vol 3: 63-73. <http://www.kidney-international.org>.

- 6- Molina J, Navas A, Agüera M, Rodríguez A. Avances en inmunología del trasplante renal. Revisión Monográfica Nefro Plus 2018; 10(2):11-19.
- 7- Legendre C, Canaud G and Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transplant Inter.* 2014 jan; vol 27 (1): 19-27.
- 8- Arias-Cabrales Carlos, Redondo-Pachón Dolores, Pérez-Sáez María José, Gimeno Javier, Sánchez-Güerri Ignacio, Bermejo Sheyla et al. Supervivencia del injerto renal según la categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación. *Nefrología (Madr.)* [Internet]. 2016 Dic [citado 2019 Ene 06]; 36(6): 660-666. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.018>.
- 9- Mármol A y Valdivia J. Factores de riesgo de supervivencia en pacientes con ERC y métodos sustitutivos. Libro. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela. 2018. pp. 47-71. ISBN: 978-959-7243-49-6.
- 10-Zeng Y, Liu Z, Liu Y et al. Impact of HLA Antibodies on Graft Survival in Long-Term Renal Recipients with Functional Grafts. *Urologia Inter.* 2014 Apr; Vol 92 (3): 328-333.
- 11-Marcell-Rodríguez L, Núñez-Gómez M, Morera-Barrios LM, Bencomo-Hernández A, Chang-Monteagudo A, Ustariz-García C. Caracterización de los anticuerpos anti-HLA en receptores de trasplante renal de donante vivo relacionado. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2017; 36 (Suplemento).
- 12-Matignon M, Muthukumar T, Seshan SV, Suthanthiran M and Hartono C. Concurrent acute cellular rejection is an independent risk factor for renal allograft failure. *Transplantation.* 2012 Sep; Vol 94 (6): 603-11.
- 13- Borroto G. Comparación de resultados entre el retrasplante y el trasplante renal primario en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" de 1984 a 2012. *RevCub de Med.* 2014; 53 (2):165-177.
- 14-Mármol A, Valdivia J, Enamorado A. Prevención del rechazo agudo en el trasplante renal. Libro. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela 2018. pp. 237-56.

- 15-Nerini E, Bruno F, Citterio F, Schena FP. Nonadherence to immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: can technology help? *J Nephrol.* 2016; 29: 627–636. pmid: 26885659.
- 16-Rebafka A. Medication adherence after renal transplantation-a review of the literature. *J Ren Care.* 2016; 42: 239–256. pmid:27629770.
- 17-[Bhattacharjya, S.Clayton, P.A.](#) Risk factors for and outcomes of delayed graft function in live donor kidney transplantation – a retrospective study. [Transplant International](#). Volume 32, Issue 11, 1 November 2019, Pages 1151-1160.
- 18-Arias-Cabrales Carlos, Redondo-Pachón Dolores, Pérez-Sáez María José, Gimeno Javier, Sánchez-Güerri Ignacio, Bermejo Sheyla et al. Supervivencia del injerto renal según la categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación. *Nefrología (Madr.)* [Internet]. 2016 Dic [citado 2019 Ene 06]; 36(6): 660-666. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.018>.
- 19-Osorio-Arango K, Beltrán-Durán M, Arias-Murillo Y, Prieto F and, Robayo A. Supervivencia de receptores de trasplante renal en Colombia, 2008-2012. *Biomédica* [Internet]. 2017 June [cited 2019 Jan 06]; 37(2): 175-183. Available from: <http://www.scielo.org.co/scielo>.
- 20-Martínez-Mier G, Ávila-Pardo S, Irigoyen-Castillo A, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-López L, Varela-Pérez V. Análisis de la supervivencia a 10 años de trasplante renal en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz. Vol. 5, Núm. 3 Septiembre-Diciembre 2016.pp 113-119.
- 21-Molina J, Navas A, Agüera M, Rodríguez A. Avances en inmunología del trasplante renal. *Revisión Monográfica. NefroPlus* 2018;10(2):11-19.
- 22-Pérez A, Mármol A, Pérez de Prado JC y Alfonso J Rechazo agudo sub clínico en el paciente con trasplante renal. 2008. *Rev cubana med v.47 n.3.* Ciudad de la Habana jul.-sep.(bvs.sld.cu/revistas/med/vol47_3)

HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL

Miguel Angel Blanco González, Sandra Arencibia Larin, Daymiris Méndez Felipe, Julio Valdivia Arencibia, Frank Vázquez Castro, Anselmo Abdo Cuza., Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Janete Treto Ramírez, Ernesto Delgado Almora, Sayli Álvarez Díaz, Giannis Velázquez Blanco, Talhía Thais Gómez Pariente, Eduardo Prieto Méndez.

Introducción

El trasplante de riñón es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), salvo en algunas contraindicaciones. El beneficio de supervivencia y la calidad de vida mejoran significativamente después de un trasplante renal (TR) exitoso con función de aloinjerto renal.

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los problemas clínicos más comunes que se observan en los receptores de TR y se asocia con una menor supervivencia del aloinjerto y una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular. Las guías basadas en evidencia publicadas recientemente sugieren que se adopte una presión arterial (PA) objetivo de <140/90 mmHg para la población general, independientemente de los factores de riesgo. Ocurre comúnmente en pacientes con otras enfermedades metabólicas, como diabetes mellitus, hiperlipidemia y obesidad.

La patogenia de la hipertensión postrasplante es compleja y es el resultado de la interacción entre factores inmunológicos y no inmunológicos. La hipertensión postrasplante se puede dividir en períodos postrasplante inmediato, temprano y tardío. Esta clasificación puede ayudar a los médicos a determinar la etiología y proporcionar el tratamiento adecuado para estos pacientes complejos.

La sobrecarga de volumen causada por la administración de líquidos por vía intravenosa es común durante el período inmediatamente posterior al trasplante y comúnmente contribuye a la hipertensión que se observa poco después del mismo. Los medicamentos inmunosupresores y los riñones de donantes fallecidos están asociados

con la hipertensión postrasplante que ocurre en cualquier momento del seguimiento de paciente.

Por otra parte, la estenosis de la arteria renal del injerto y la apnea obstructiva del sueño son causas reconocidas pero comunes y tratables de hipertensión resistente después del TR. Durante el período posterior al trasplante, la disfunción crónica del aloinjerto renal se convierte en una causa adicional de hipertensión.

A medida que estos pacientes desarrollan una ERC más importante que afecta al aloinjerto, aumenta el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y se asocia con un aumento de la mortalidad cardiovascular. La relación exacta entre el aumento de FGF23 y la hipertensión postrasplante sigue siendo poco conocida. Los objetivos y el manejo de la presión arterial (PA) implican un tratamiento farmacológico y no farmacológico que deben individualizarse en cada paciente.

Definición de HTA e hipertensión postrasplante

La HTA es definida como la elevación de la presión arterial sistólica (PAS) a 140 mmHg o más, o presión arterial diastólica (PAD) a 90 mmHg o más, o ambos valores inclusive. Esta definición es aplicable para los adultos. En los niños están definidas, según los percentiles para su edad, sexo y talla en relación con los valores de la PA.

Las formas aisladas de HTA tanto sistólica como diastólica todavía ocurren después del TR. Las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología definieron la HTA sistólica aislada en la población general como PAS \geq 140 y PAD $<$ 90 mmHg. Este es el fenotipo más común de HTA en pacientes ancianos. Alternativamente, la HTA diastólica se define como una PAD de \geq 90 mmHg, con una PAS $<$ 140 mmHg, y es más común en individuos sedentarios más jóvenes con un índice de masa corporal (IMC) más alto.

La HTA postrasplante se puede definir como una PA elevada por encima de los valores establecidos o normotensión persistentemente elevada con el uso de medicamentos antihipertensivos después de un TR exitoso. Diferentes estudios han definido HTA

postrasplante con diferentes niveles de corte para la PA sistólica y diastólica (PAS y PAD) y diferentes requisitos para el uso de medicamentos antihipertensivos.

Además de los niveles normales de PA que definen, la presencia o ausencia de HTA durante el período previo al trasplante puede clasificar aún más a los receptores de TR en cuatro grupos: HTA persistente, HTA recuperada, normotensión persistente y HTA postrasplante. La HTA persistente ocurre en pacientes con HTA tanto en el período pre y postrasplante, mientras que los pacientes con HTA recuperada tienen HTA solo durante el período pre, pero no postrasplante. Los pacientes normotensos persistentes no tienen antecedentes de HTA antes del trasplante y permanecen normotensos después del trasplante. La HTA postrasplante renal se refiere a la HTA persistente y postrasplante (de *novo*) a menos que se especifique lo contrario.

Epidemiología

La hipertensión en los receptores de TR es común y varía (según la población estudiada y la definición utilizada) del 50% al 80% en los receptores adultos y del 47% al 82% en los receptores pediátricos. La morbilidad y mortalidad cardiovascular y la reducción de la supervivencia del aloinjerto son consecuencias importantes del control inadecuado de la hipertensión.

Los factores de riesgo demográfico para la hipertensión postrasplante incluyen hipertensión previa al trasplante, índice de masa corporal elevada, sexo masculino, raza afroamericana y mayor edad del donante. Los factores de riesgo específicos del trasplante incluyen retraso en la función del injerto, uso de inhibidores de calcineurina (ICN) y glucocorticoides, enfermedad recurrente, rechazo agudo y proteinuria postrasplante.

Patogenia de la hipertensión postrasplante

El cambio en la prevalencia de la HTA postrasplante en diferentes períodos postrasplante puede reflejar las diferencias en la patogenia de la HTA postrasplante a lo largo del tiempo (Figura 1). Varias causas inmunológicas y no inmunológicas

contribuyen a los resultados de supervivencia renal y del paciente a largo plazo. Al igual que los pacientes no trasplantados, las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los receptores de TR.

La hipertensión es un hallazgo habitual en esta población y uno de los factores de riesgo más comunes de ECV. Identificar cuándo se produjo la HTA postrasplante por primera vez puede reducir el diagnóstico diferencial de la etiología de la HTA postrasplante y conducir a una terapia personalizada.

Período postrasplante inmediato

- 1-Hipervolemia peritrasplante.
- 2-Elevadas dosis de esteroides.
- 3-Hipertensión de rebote.
- 4- Manejo inadecuado del dolor.



Período postrasplante temprano

- 1-Aumento de peso.
- 2-Inhibidores de calcineurina.
- 3-Alteraciones del tono vascular.
- 4-Esteroides.
- 5-Riñón de donante hipertenso.
- 6-Estenosis de la arteria renal de trasplante.



Período postrasplante tardío

- 1-Disfunción crónica del aloinjerto renal.
- 2-Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 23
- 3-Apnea obstructiva del sueño.

Figura 1. Factores comunes seleccionados que contribuyen a la hipertensión postrasplante durante tres períodos diferentes.

Período inmediato posterior al trasplante

Durante este tiempo, la HTA postrasplante es generalmente el resultado de factores externos como la cirugía de trasplante, los líquidos intravenosos y las altas dosis de esteroides.

Hipervolemia peritrasplante

El líquido intravenoso administrado durante la cirugía y en el período posoperatorio inmediato puede provocar hipervolemia, particularmente en pacientes con función retardada del injerto. La hipervolemia se ha asociado significativamente con presiones arteriales sistólica, diastólica y media elevada según trabajos publicados relacionados con el tema.

Se pueden utilizar varios indicadores para estimar el estado del volumen. Estos incluyen mediciones convencionales como PA, frecuencia cardíaca, producción de orina, presión venosa central y presión de la arteria pulmonar, así como mediciones no convencionales como la ecocardiografía transesofágica intraoperatoria y la tecnología de gasto cardíaco dinámico no invasivo, por ejemplo, análisis de contorno de pulso, pulso tecnologías de tiempo de tránsito de ondas, bioimpedancia / biorreactancia eléctrica torácica y reinhalación de dióxido de carbono. Aunque muchas de las mediciones no convencionales son útiles para la evaluación del volumen, no están fácilmente disponibles durante el período peri-trasplante y las mediciones convencionales siguen siendo el estándar en la práctica clínica.

Elevadas dosis de esteroides

Los esteroides en dosis altas son medicamentos inmunosupresores de uso común durante el período peri-trasplante. Se desconoce la incidencia de HTA inducida por esteroides durante el período inmediatamente posterior al trasplante. El mecanismo de la HTA inducida por esteroides no está claro, pero puede resultar de alteraciones en la respuesta presora intrínseca que conducen a la resistencia vascular arterial. Dado que una dosis de esteroides de más de 20 mg de prednisona por día es el umbral para

tener HTA, los esteroides intravenosos en dosis altas pueden contribuir a la HTA durante el período inmediatamente posterior al trasplante.

Hipertensión de rebote

Los pacientes con ERC comúnmente tienen HTA descontrolada y requieren varios medicamentos para controlar su PA. Durante el período inmediatamente posterior al trasplante, es una práctica común mantener algunos, si no todos, los medicamentos para la PA previos al trasplante en un esfuerzo por evitar la hipotensión temprana. Sin embargo, esta interrupción abrupta de la terapia antihipertensiva puede provocar hipertensión de rebote, una PA elevada por encima de los niveles previos al tratamiento, como resultado de la hiperactividad simpática. Agonistas beta-adrenérgicos, clonidina (tanto oral como transdérmica), y los betabloqueantes se asocian comúnmente con este fenómeno, particularmente cuando se suspenden abruptamente.

De forma similar a la clonidina, la HTA de rebote de los betabloqueantes provoca un aumento de la PA y la frecuencia cardíaca. También conduce a eventos cardíacos que incluyen angina, infarto de miocardio o muerte cardíaca súbita en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) subyacente. Se cree que el aumento de la actividad simpática asociada con los receptores adrenérgicos regulados al alza en individuos que toman betabloqueantes es el mecanismo de rebote de los betabloqueantes de la HTA. Dado el riesgo cardíaco con la retirada perioperatoria de betabloqueantes, las guías de 2014 ACC / AHA recomiendan continuar con los betabloqueantes durante el período perioperatorio en pacientes que los usan de forma crónica.

Manejo inadecuado del dolor

El dolor agudo se asocia con PA elevada a través de la activación del sistema nervioso simpático, lo que lleva a aumentos de la resistencia vascular periférica, la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico. Además, la estimulación del sistema neuroendocrino a través del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal conduce a HTA inducida por dolor. El

control inadecuado del dolor perioperatorio es una de las causas más comunes de HTA inmediatamente después del trasplante. El analgésico opioide se usa comúnmente para el manejo del dolor durante el período inmediatamente posterior al trasplante.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden proporcionar un alivio eficaz del dolor, pero deben evitarse en el período posterior al trasplante debido a sus efectos renales negativos, incluida la reducción del flujo plasmático renal, especialmente en pacientes sin establecer la función del aloinjerto renal.

Período postrasplante temprano

No ha habido un período posterior al TR que se haya definido clásicamente como el período postrasplante temprano. Sin embargo, encontramos que la HTA sistólica (≥ 140 mmHg) se produjo con una duración media de 26 a 50 semanas después del trasplante, mientras que la función basal del aloinjerto renal y la dosis estable de medicamentos inmunosupresores de mantenimiento generalmente se alcanzan alrededor de los 3 a 6 meses postrasplante. Por lo tanto, definimos el período postrasplante temprano para esta revisión como el tiempo entre las semanas 24 y 52 postrasplante. Durante ese tiempo, varios factores contribuyen a la HTA.

Aumento de peso

Entre los 6 y los 12 meses posteriores al trasplante, suele ocurrir un aumento de peso. El aumento de peso medio y el aumento del IMC un año después del trasplante es de $6,2 \pm 10,7$ kg y $2,1 \pm 3,8$ kg / m², respectivamente. La obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) después del TR se asocia significativamente con la HTA postrasplante. La ingesta positiva de líquidos intraoperatorios y posoperatorios es una causa común de aumento de peso durante el período postrasplante temprano.

La cantidad de sodio en el líquido intravenoso puede contribuir a la HTA. Sin embargo, después de recuperar la función del aloinjerto renal, la excreción urinaria de la ganancia de líquido puede movilizar sodio y agua. Esto puede ayudar en parte a controlar la PA.

Inhibidores de calcineurina (ICN)

La prevalencia de HTA en los receptores de TR está entre el 70 y el 90%, que es mayor que la prevalencia durante la era pre-ICN del 40-50%. Hay dos mecanismos principales de HTA postrasplante inducida por ICN que resultan de la interferencia del tono vascular y la manipulación del transporte renal de sodio.

Alteración del tono vascular

Tanto el aumento de la vasoconstricción como la alteración de la vasodilatación contribuyen a la HTA postrasplante inducida por ICN; aunque se cree que este último es el mecanismo principal.

Vasoconstricción renal

La vasoconstricción renal está mediada por la endotelina, un vasoconstrictor, en lugar de la angiotensina II, ya que el captopril no previene la vasoconstricción renal inducida por ciclosporina (CsA). Sin embargo, el efecto vasoconstrictor sobre la vasculatura renal o sistémica sigue sin estar claro. Hay informes contradictorios sobre el efecto de la angiotensina II en los vasos sanguíneos. La CsA causa un efecto local en las células del músculo liso al aumentar el número de receptores de angiotensina II tipo 1 que resultan en vasoconstricción.

Por otra parte, la alteración de la vasodilatación es el resultado de la reducción del óxido nítrico, un vasodilatador, inducida por ICN. Los ICN inhiben el óxido nítrico sintasa inducible en las células del músculo liso vascular.

Mayor manejo del transporte de sodio renal

Activación del sistema nervioso simpático. La CsA causa excitación simpática y la subsiguiente retención de sodio. Existe un vínculo entre la HTA inducida por ICN y la sinapsina de fosfoproteína que se encuentra en las microvesículas de las terminaciones nerviosas sensoriales renales.

Vía del co-transportador de cloro sodio (WNK-SPAK-NCC). Los ICN inducen HTA sensible a la sal a través de la activación de la vía WNK-SPAK-NCC de manera similar a una forma genética rara de HTA, llamada hipertensión hiperpotasémica familiar (FHHT, también llamada síndrome de Gordon o pseudo hipoaldosteronismo tipo 2). En circunstancias normales, la calcineurina, una fosfatasa, inhibe algunas quinasas, incluidas las quinasas WNK3, WNK4 y SPAK en el túbulo contorneado distal, que interactúan para fosforilar y activar NCC.

Los ICN conducen a la fosforilación y activación de las quinasas WNK y SPAK y NCC. Por tanto, aumenta la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo contorneado distal y se produce HTA sensible a la sal. Desde un punto de vista mecanicista, los diuréticos tiazídicos deberían ser efectivos para la HTA inducida por ICN.

Esteroides

Dado que los esteroides pueden causar HTA, se pueden considerar regímenes de medicación inmunosupresora de mantenimiento para evitar o retirar los esteroides. Sin embargo, el efecto de retirar los esteroides sobre la HTA postrasplante ha arrojado datos contradictorios. Una revisión sistemática y un metanálisis revelaron que evitar o retirar los esteroides disminuye significativamente los resultados cardiovasculares, incluida la HTA, pero aumenta el riesgo de rechazo agudo.

Riñón de donante hipertenso

La ingesta de sal puede provocar retención de agua y HTA, especialmente en personas sensibles a la sal. Además, varios estudios en animales han demostrado un papel renal en el desarrollo de la HTA.

Los receptores de TR sin antecedentes familiares de HTA y los pacientes que recibieron riñones de donantes con antecedentes de HTA requirieron un requerimiento de medicación antihipertensiva 10 veces mayor en comparación con los que recibieron riñones de donantes sin antecedentes familiares de HTA. Todo esto sugiere un papel de la enfermedad renal y genética en el desarrollo de la HTA.

Estenosis de la arteria renal de trasplante (EART)

Las complicaciones vasculares son una de las principales causas de los peores resultados de los trasplantes. EART es una complicación vascular común y bien reconocida, que conduce a una peor función del aloinjerto renal y complicaciones cardiovasculares, incluida la HTA postrasplante.

El reconocimiento de estas complicaciones de forma temprana es muy importante puesto que con el tratamiento se pueden revertir estos resultados negativos. Aproximadamente el 1–5% de la HTA postrasplante es secundaria a EART. Sin embargo, debido a las diferentes definiciones aplicadas en los estudios, se informó que la incidencia de EART aumentó del 1 al 23%.

La EART puede ocurrir en cualquier momento después del TR, pero generalmente se diagnostica entre 3 y 24 meses después del mismo. A diferencia de la estenosis de la arteria renal (EAR) en pacientes no trasplantados, la patogenia de EART es compleja e involucra factores inmunológicos y no inmunológicos.

Los factores no inmunológicos incluyen daño vascular en el momento de la anastomosis quirúrgica entre la arteria renal del donante y la arteria receptora, así como la presencia de enfermedades vasculares nativas en las arterias del donante y del receptor. Debido a que la arteria ilíaca receptora, no la aorta abdominal, es el objetivo vascular más común para la anastomosis de la arteria renal del donante, la conexión entre estas arterias más pequeñas puede estar predispuesta al estrechamiento y posterior desarrollo de la fisiología EART.

La displasia fibromuscular no es una causa común de EART en pacientes trasplantados. Los factores inmunológicos que conducen a la disfunción del endotelio vascular pueden causar EART. Se han notificado otros factores de riesgo relacionados con el trasplante, incluida la infección por citomegalovirus (CMV).

Al igual que en los pacientes no trasplantados, la enfermedad aterosclerótica puede causar EART. Es poco probable que se produzca EART aterosclerótico en el período

postrasplante temprano, a menos que existan enfermedades ateroscleróticas del donante y/o receptor preexistentes.

Los síntomas y signos de EART no son específicos; sin embargo, los indicios clínicos habituales que deberían conducir a un diagnóstico de EART son el empeoramiento inexplicable de la función del aloinjerto renal o la HTA no controlada.

Dado que la hipoperfusión renal aumenta la renina, la angiotensina y la aldosterona, la retención de sal puede provocar edema periférico, insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar repentino. En particular, se puede observar normotensión o hipotensión paradójica con el uso de diuréticos en dosis altas y / o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II). Los soplos sobre el sitio de los aloinjertos renales son frecuentes pero inespecíficos. Los soplos pueden estar relacionados con otras causas como la fístula arteriovenosa (FAV) en un riñón después de la biopsia.

Se pueden usar varios estudios de imágenes para diagnosticar estenosis de la arteria renal (EAR). La ecografía doppler color es a menudo el estudio de imagen inicial utilizado porque no es invasivo, está ampliamente disponible y es relativamente económico. Sin embargo, la calidad y la interpretación de la imagen dependen de la técnica y la experiencia del ecografista. La velocidad sistólica máxima de la arteria renal principal y el índice de resistencia arterial intrarrenalpostestenótica (IR) se utiliza para determinar y clasificar la gravedad de EART.

Sin embargo, dado que el valor diagnóstico de la ecografía doppler color depende del operador, se pueden utilizar otras modalidades de imagen para verificar el diagnóstico. Se debe utilizar la tomografía computarizada (TC) de la arteria renal o la angiografía por resonancia magnética (ARM) para delinear o confirmar el diagnóstico. Sin embargo, el riesgo de nefropatía inducida por contraste (NIC) y fibrosis sistémica nefrogénica debería considerarse y puede limitar el uso de estos estudios de imágenes. La angiografía de la arteria renal sigue siendo la prueba diagnóstica estándar de oro para ERAT, pero es invasiva y puede conducir a NIC.

Las tres opciones terapéuticas para el tratamiento de la EART son la terapia farmacológica sola o la terapia farmacológica además de la angioplastia de la arteria renal con colocación de stents o revascularización quirúrgica.

Para la terapia farmacológica, la fisiopatología de EART es similar a la de EAR bilateral en la población no trasplantada. Una disminución en el flujo sanguíneo renal a un trasplante de aoinjerto renal provoca un aumento de la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) que da como resultado la retención de agua y sal y la consiguiente HTA.

Los IECA o los ARAll más diuréticos son probablemente un régimen eficaz para el control de la PA. Sin embargo, esta terapia farmacológica está limitada por la disminución de la función renal resultante de la disminución de la PA sistémica que conduce a una reducción de la perfusión renal y la presión intraglomerular por debajo de la limitación de la autorregulación. Esta situación aumenta la resistencia arteriolar eferente mediada por angiotensina II. Al bloquear la acción de la angiotensina II, se atenúa la autorregulación y se reduce la tasa de filtrado glomerular.

La depleción de volumen de los diuréticos también puede contribuir al aumento de la creatinina sérica en estos casos. Por esta razón, no es común utilizar activadores del SRAA y / o diuréticos durante el período postrasplante temprano. Sin embargo, una vez que se establece la función basal del aoinjerto y no existen contraindicaciones para la activación del SRAA y / o los diuréticos, como el aumento de la creatinina sérica, la hiperpotasemia o la depleción de volumen, se puede utilizar estos medicamentos para controlar la PA. Las estatinas y el ácido acetilsalicílico también pueden ser parte de la terapia farmacológica, aunque no hay evidencia clara de su uso específicamente en EART.

Los pacientes con empeoramiento de la creatinina sérica y / o HTA no controlada atribuible a EART deben someterse a una angioplastia de la arteria renal con colocación de stent.

Considerando que, la revascularización quirúrgica se realiza principalmente en personas con torceduras y EART proximal. Se han descrito varias técnicas quirúrgicas, que incluyen resección y revisión de la anastomosis, injerto de derivación de la vena safena del segmento estenótico, endarterectomía localizada y escisión / reimplante de la arteria renal. Generalmente, la revascularización quirúrgica se reserva para los casos de angioplastia fallida. La función del aloinjerto renal a largo plazo y la supervivencia con un seguimiento medio de $9,8 \pm 2,1$ años ha demostrado la eficacia y seguridad de la revascularización quirúrgica.

Periodo postrasplante tardío

Los factores que contribuyen a la HTA en el postrasplante temprano, también pueden contribuir a la HTA en el postrasplante tardío.

Disfunción crónica del aloinjerto renal

Aún no se ha demostrado una relación causal entre la disfunción crónica del aloinjerto renal y la HTA, pero se deriva de un examen lógico de la fisiopatología. La lesión del aloinjerto renal, tanto aguda como crónica, está asociada con la HTA. Las causas comunes de lesión del aloinjerto renal incluyen el rechazo agudo, tanto mediado por anticuerpos como el rechazo celular.

La lesión crónica del implante es el resultado del rechazo persistente mediado por anticuerpos, fibrosis intersticial / atrofia tubular, microangiopatía trombótica y enfermedad glomerular recurrente en el trasplante. Un estudio en animales en ratas mostró que la HTA sola conducía a una nefropatía crónica del injerto. En esa investigación se utilizaron ratas con hipertensión inducida por sal y las compararon con ratas normotensas.

Las ratas hipertensas tenían mayor proteinuria, factores de crecimiento de células de músculo liso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, expresión de células tubulares del antígeno nuclear de células en proliferación, deposición de matriz extracelular y presencia de complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II. Esto

sugiere que la HTA y los factores inmunológicos afectan la expresión de los factores de crecimiento en los aloinjertos renales y pueden ser la causa de la disfunción crónica del mismo.

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 23

Después del trasplante de riñón, los niveles de FGF23 disminuyen. La velocidad a la que se normalizan los niveles de FGF23 después del TR depende de factores como una duración de diálisis más corta antes del TR y del tiempo hasta la normalización de la función del aloinjerto renal, incluido el metabolismo mineral.

El FGF 23 es un factor de riesgo independiente conocido de pérdida de aloinjerto renal, mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en receptores de TR. Se desconoce la relación de los niveles de FGF 23 en el período anterior y posterior al TR con el nivel de PA o el desarrollo de HTA después de la cirugía. Sin embargo, dado que un nivel más alto de FGF23 se asocia con un aumento de la PAS y la PAD, así como con una HTA incidente en 1.758 adultos jóvenes no hipertensos sin ERC o ECV, esta asociación puede ser válida para la población trasplantada.

Apnea obstructiva del sueño

La prevalencia de la apnea obstructiva del sueño (AOS) en los receptores de TR varía con la gravedad de la AOS. Los trasplantados renales con AOS requieren un número significativamente mayor de medicamentos antihipertensivos y tienen una PAS más alta en comparación con los pacientes sin AOS.

Al igual que en la población no trasplantada, los factores de riesgo de AOS en los receptores de TR son el sexo masculino, la obesidad, el uso de fármacos hipnóticos, la presencia de comorbilidad grave (p. Ej. enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus) y alteraciones de la función renal.

Existe una relación entre la HTA, la ERC y la AOS, y tienen factores de riesgo y fisiopatología comunes, que incluyen aumento de la actividad simpática, disfunción endotelial, aumento de los marcadores inflamatorios, hiperaldosteronismo y sobrecarga de volumen crónica. Además, estas tres condiciones están asociadas con riesgos cardiovasculares, morbilidad y mortalidad. Si alguna de estas tres enfermedades no se controla o progresa, las otras dos condiciones tienden a empeorar o volverse más difíciles de manejar.

Por tanto, el manejo adecuado de la AOS es un componente esencial de la terapia antihipertensiva en los receptores de TR que posteriormente desarrollan disfunción del injerto, especialmente con HTA resistente. Además, los receptores de TR que tienen factores de riesgo de AOS deben someterse a una detección temprana y recibir el tratamiento adecuado.

En resumen, la patogenia de la HTA postrasplante puede clasificarse por el período de tiempo durante el cual se desarrolla después del implante renal. Otro enfoque para el manejo de la HTA postrasplante y diferenciar sus etiologías, es dividir las causas en factores inmunológicos y no inmunológicos.

Dentro de los factores inmunológicos, se incluyen la disfunción del aloinjerto renal y los inmunosupresores; mientras que los factores no inmunológicos involucran al donante, el receptor y los factores relacionados con la cirugía (Figura 2)

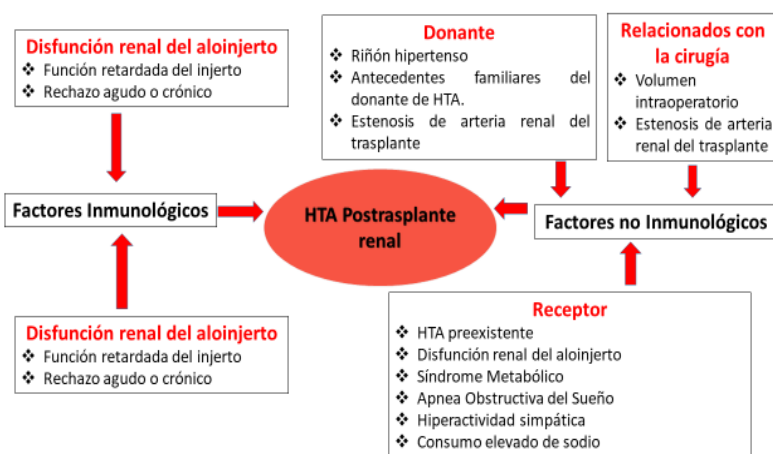


Figura 2. Factores que intervienen en la HTA postrasplante.

Resultados de la hipertensión después del TR.

La PA pretrasplante se asocia con los resultados de supervivencia del paciente después del TR. La PAS pretrasplante muy baja (<110 mmHg) y la PAD (<50 mmHg) se asocian con una disminución en la pérdida del aloinjerto. Específicamente durante la diálisis, una menor PAD antes y después de la diálisis se asocia con una mejor supervivencia del paciente después del TR.

El aumento de la PAS y la PAD postrasplante se relaciona con una disminución progresiva de la función del aloinjerto renal y evolutivamente con una nefropatía crónica del injerto censurada por muerte. El efecto preciso de la hipertensión postrasplante sobre los resultados del implante es difícil de medir porque la hipertensión acelera la insuficiencia renal y, en sí misma, empeora al disminuir la función del aloinjerto. Además, la hipertensión postrasplante se asocia con una menor supervivencia del paciente. Cada incremento de 10 mmHg de PA sistólica > 140 se asocia con una razón de riesgo de muerte de 1,18, y este riesgo persiste después de ajustar la función del aloinjerto.

La asociación entre hipertensión y muerte en los receptores de TR está mediada por un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular puesto que la hipertensión no controlada postrasplante se asocia con insuficiencia cardíaca congestiva de *novo* y cardiopatía isquémica.

Resultados cardiovasculares relacionados con la hipertensión postrasplante

La HTA es uno de los factores de riesgo más importantes de insuficiencia cardíaca, en particular la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Los receptores de TR con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada presentan una mayor morbilidad y mortalidad y un alto riesgo de eventos relacionados con el corazón. Tanto la sobrecarga de presión como la de volumen contribuyen a la HVI, que se ve agravada por la edad, los factores genéticos, el acceso a hemodiálisis vascular, el ciclo de diálisis, la diabetes y la PA.

Por otra parte, la insuficiencia renal está involucrada en la patogenia de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y causa HTA sensible a la sal. Existe un círculo vicioso de disfunción cardio-renal que puede resultar de la sobrecarga de sal y volumen. Por tanto, el control de la PA, la función del aloinjerto renal y la función cardíaca están estrechamente relacionados.

La HTA no controlada después de un TR produce daño estructural tanto en el aloinjerto renal como en el corazón, lo que eventualmente da como resultado una disminución de las funciones renal y cardíaca.

Medición de la presión arterial

La PA es uno de los signos vitales más comunes que se obtienen en todos los entornos clínicos; sin embargo, con frecuencia puede no ser confiable debido a la variación de la respuesta fisiológica a los estímulos internos y externos, así como a técnicas inapropiadas de medición de la PA.

La medición confiable de la PA debe ser obligatoria en la práctica clínica y puede estandarizarse con las siguientes definiciones: la media de tres mediciones de PA no invasivas se conoce como presión arterial en el consultorio; el registro de al menos dos veces el promedio diario de dos lecturas de PA en el hogar durante un mínimo de 4 días se conoce como auto monitoreo de la PA y monitoreo de PA ambulatoria de 24 h (MAPA de 24 h), el cual requiere el uso de dispositivo electrónico de medición de la PA para registrar y promediar múltiples lecturas.

Se deben tener en cuenta el propósito, el contexto clínico y la practicidad al seleccionar los métodos adecuados de medición de la PA. Los diferentes métodos de medición de la PA aportan información diferente, que puede ser útil para clasificar la fisiopatología de la HTA postrasplante. Es importante conocer las diferentes definiciones de HTA con cada método para poder manejar adecuadamente la PA después del TR.

Un MAPA de 24 h proporciona el promedio de las lecturas de PA diurnas y nocturnas. Las disminuciones fisiológicas de la PA nocturna clasifican además a los pacientes en dippers, non-dippers y dippers reverso.

Aunque una MAPA de 24 h puede proporcionar información útil para diagnosticar patrones de HTA como la bata blanca y la HTA enmascarada se utilizan con más frecuencia en la práctica clínica. Debido a que los aloinjertos renales de trasplante son muy sensibles a los cambios hemodinámicos de la PA.

Manejo de la presión arterial

Las intervenciones no farmacológicas, como la dieta, el ejercicio y la reducción del estrés, siempre deben formar parte del tratamiento de la HTA. Dado que la mayoría de los receptores de trasplante tienen HTA antes del trasplante que requiere medicamentos antihipertensivos (HTA persistente) y solo un pequeño número de pacientes se vuelven normotensos sin medicamentos para la presión arterial (HTA recuperada), la intervención farmacológica sigue siendo la piedra angular del control de la PA en esta población.

En este sentido, también deben implementarse otras intervenciones específicas para ciertas etiologías de HTA resistente, como la angioplastia de la arteria renal tras el trasplante ± colocación de stents y el tratamiento de la AOS. La denervación simpática renal de los riñones nativos, ya sea mediante nefrectomía nativa bilateral o ablación con catéter, también es una opción de tratamiento para la HTA resistente en esta población.

Tratamiento no farmacológico o modificaciones del estilo de vida

Las intervenciones relativas a modificar estilos de vida constituyen el eje central de la prevención de la HTA y forman parte indisoluble del tratamiento integral del paciente hipertenso.

Todos los hipertensos deben realizar modificaciones en el estilo de vida, estas tienen un impacto positivo tanto en el control de la PA como en el tratamiento con fármacos antihipertensivos; su principal cuestionamiento radica en la inestable adherencia a largo plazo.

Los cambios en el estilo de vida pueden retrasar o prevenir de forma segura y eficaz la HTA en personas no hipertensas, retrasar o prevenir el tratamiento farmacológico en pacientes con HTA de grado I y contribuir a la reducción de la PA en pacientes hipertensos con tratamiento farmacológico, esto permite una reducción de número y dosis de fármacos antihipertensivos. Además del efecto de control de la PA, los cambios en el estilo de vida contribuyen al control de otros factores de riesgo cardiovascular y otras afecciones crónicas.

Reducción y control del peso corporal

Entre los factores que originan un aumento de la PA en la infancia, el sobrepeso es posiblemente el más importante, dado que aumenta en más del 50 % el riesgo de que se desarrolle HTA (se recomienda aproximadamente 5 kg) con independencia del método utilizado para su obtención.

La distribución de la grasa en el cuerpo, especialmente en el abdomen, se asocia con mayor riesgo cardiovascular (RCV). Para evaluar la distribución de la grasa se sugiere utilizar la circunferencia de la cintura, la cual se considera RCV si es \geq a 102cm en los varones (para hispanos 94 cm) y en las mujeres \geq a 88 cm.

En niños y adolescentes se utilizan, a partir de los 8 años de edad, las tablas cubanas de circunferencia de la cintura y para los menores de esa edad el índice cintura-cadera. El valor calórico total de la dieta estará en dependencia del sexo, edad, actividad física, estado de salud y peso corporal.

Existe evidencia fuerte que muestra la asociación entre el patrón alimentario y la salud, de manera que un patrón alimentario saludable se asocia con disminución del RCV. Cuando hablamos de un patrón de alimentación, nos referimos a los tipos de alimentos,

calidad, cantidad, formas de preparación e interacción entre ellos, así como las bebidas que habitualmente debe ingerir o consumir un individuo diariamente.

La distribución de macronutrientes en la dieta debe ser: 50-60 % de carbohidratos del tipo complejo (viandas, frijoles, arroz, pastas, entre otros), evitar carbohidratos simples (azúcar, miel, melaza, refrescos), 15 al 20 % de proteínas alto valor biológico (1g/kg x peso corporal); 30 % de grasas, se prefiere sustituir la grasa saturada (manteca) por no saturadas (aceites vegetales) y existe evidencia de que esto se asocia con reducción del RCV.

Los aceites de pescado tienen un efecto benéfico sobre los triglicéridos (TG). En relación con el colesterol de la dieta, diversos estudios epidemiológicos refieren que su aumento se asocia con riesgo de HTA y es mayor en los pacientes hipertensos, y que eleva los niveles plasmáticos de colesterol total y de cLDL sin efecto sobre los niveles de TG.

El plan de alimentación debe ser personalizado y adaptado a las condiciones de vida del paciente según edad, sexo, estado metabólico, situación biológica (embarazo), actividad física, enfermedades intercurrentes, hábitos socioculturales, situación económica y disponibilidad de los alimentos en su lugar de origen. Debe ser fraccionado: los alimentos se distribuirán en 5 porciones diarias: desayuno (nunca debe faltar y debiera constituir la principal comida del día), merienda, almuerzo, merienda, comida o cena.

La fibra dietética contenida en frutas, vegetales, granos integrales y cereales encontrada en múltiples estudios clínicos se asocia con una disminución de la mortalidad cardiovascular independiente de la raza o la edad de los individuos estudiados.

Las infusiones como café, té, aromáticas y mate no tienen valor calórico intrínseco y pueden consumirse libremente. Los jugos se deben ingerir preferentemente como sobremesa sin añadirles azúcar, pero no para calmar la sed.

Se recomienda un patrón alimentario que enfatice en la ingestión de vegetales, frutas, granos enteros, con poca grasa y granos refinados, carne de aves de corral, pescado, aceites vegetales y legumbres y limitar la ingesta de dulces, bebidas azucaradas y carnes rojas.

Reducción de la ingesta de sal

Existe evidencia de la relación causal entre la ingesta de sal y la PA; además, el consumo excesivo de sal puede contribuir al desarrollo de HTA resistente. Entre los mecanismos que relacionan la ingesta de sal con el aumento de la PA, se incluye el aumento de volumen extracelular y de la resistencia vascular periférica, debido en parte a la activación del sistema simpático.

Los hábitos dietéticos adoptados en las primeras fases de la vida, en particular una alta ingesta de sal, son factores que favorecen la elevación de la PA. Se recomienda en adultos restringir la ingesta de sal a 5 g diarios, lo que equivale a una cucharadita de postre rasa de sal per cápita/día y en niños restringir el consumo de sodio diario a 1,2 g/día para niños de 4 a 8 años de edad y 1,5 g/día para niños mayores, lo que equivale aproximadamente a 1 cucharadita rasa de postre para los mayores de 8 años y ½ cucharadita para los de 4 a 8 años.

Entre los alimentos que se deben evitar por ser ricos en sodio se encuentran la carne, leche, mariscos, embutidos, galletas, pan, rositas de maíz con sal añadida, maní, salsas y sopas en conservas, queso, mantequilla, mayonesa. La cocción de estos puede reducir el contenido de sodio, desechando el líquido de cocción.

La mayoría de los vegetales y frutas frescas contienen cantidades insignificantes de sodio: berenjena, melón de agua, quimbombó, calabaza, piña, ciruelas, plátano fruta, fruta bomba, entre otras.

Realizar ejercicios físicos regularmente

Existe evidencia de que el sedentarismo favorece la obesidad y el RCV. Así mismo, se ha demostrado en numerosas investigaciones que la actividad física aeróbica sistemática puede ser beneficiosa tanto para la prevención como para el tratamiento de la HTA y la reducción del RCV.

En niños y adolescentes el ejercicio físico mejora la función vascular y reduce la PA. Se recomienda realizar ejercicios aeróbicos (correr, montar bicicleta, troles, natación), de 45 a 60 minutos al día, una actividad física moderada la mayoría de los días de la semana, aunque pudiera ser todos los días.

Se recomienda caminatas rápidas de 100 metros (una cuadra), 80 pasos/minutos, durante 40 a 50 minutos. En niños y adolescentes se exhorta realizar 40 minutos actividad física aerobia (puede ser de 30 a 60 minutos), de 3 a 5 días, o en la mayoría de los días.

Deben identificarse actividades físicas que el niño disfrute y se comprometa a realizar regularmente. Limitar las actividades sedentarias a menos de 2 horas por día, como ver TV, videojuegos, computadoras, etc. De forma general, se recomienda la práctica sistemática, al menos 30 minutos de ejercicio dinámico, moderado de 3 o 5 días por semana.

Dejar de fumar

El consumo de tabaco se asocia con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular aterosclerótica y su eliminación reporta beneficios al reducir la misma en cualquier edad. Los efectos nocivos del tabaquismo no se limitan al fumador. Existe evidencia de los efectos nocivos para la salud de los fumadores pasivos.

El tabaco causa un incremento agudo de la PA y la frecuencia cardiaca que persiste más de 15 minutos después de fumar un cigarrillo, como consecuencia de la estimulación del sistema nervioso simpático a nivel central y en las terminaciones

nerviosas. Se ha descrito un cambio paralelo de las catecolaminas plasmáticas y la PA, además de alteración barorrefleja, relacionados con el tabaco. Se recomienda que a todos los fumadores dejar de fumar.

Limitar la ingestión de bebidas alcohólicas

Las bebidas alcohólicas proporcionan energía desprovista de otros nutrientes (energía vacía). Es muy poco el beneficio potencial que puede producir el alcohol, vinculado con pequeños aumentos de los niveles de cHDL, en relación con sus efectos negativos.

En el caso de la HTA representa un importante factor de riesgo asociado a esta, incrementa la probabilidad de enfermedad vascular encefálica, así como propicia una resistencia a la terapia hipotensora. Si bien el consumo moderado puede ser inofensivo, el consumo excesivo se asocia tanto con elevación de la PA como con aumento del riesgo de ictus.

Se recomienda eliminar el consumo de alcohol, si es necesario, limitarse a menos de 1 onza de etanol (20 mL), lo que significa: 12 onzas (350 mL) de cerveza o 5 onzas (150 mL) de vino o 1 ½ onzas (45 mL) de ron. En las mujeres y en personas de bajo peso el consumo debe limitarse a menos de 15 mL por día, pues son más susceptibles a sus efectos negativos.

Otras sugerencias en la dieta

Potasio. Aumentar la ingestión de potasio. Una dieta elevada en potasio favorece la protección contra la HTA y permite un mejor control de aquellos que la padecen. Un exceso de potasio condiciona un aumento en la excreción de sodio.

Los requerimientos mínimos de potasio para personas sanas son de 2 000 mg o 2 g/día por persona. La alimentación habitual garantiza el suministro de potasio, superior a los requerimientos mínimos. Alimentos ricos en potasio: frutas (toronja, naranja, limón, melón, mandarina); vegetales (tomate, zanahoria, calabaza, quimbombó, espinaca, col,

etc.), leche y sus derivados, carnes (res, cerdo, pavo, conejo, pollo, etc.), hígado, viandas (boniato, ñame, papa, plátano verde, etc).

Calcio. Numerosos estudios han demostrado la asociación de dietas con bajos niveles de calcio con incrementos de la prevalencia de HTA. Es por ello beneficioso mantener niveles adecuados en la ingesta. Se aconsejan 800 mg/día/persona para adultos. Para embarazadas y madres que lactan se recomiendan 400 mg/día/persona de forma adicional.

Nutrientes antioxidantes. Existen reportes contradictorios de ensayos clínicos relacionados con el probable efecto beneficioso sobre los niveles de PA de la vitamina E, vitamina C y de los polifenoles presentes en el vino tinto, té y chocolate. La mayoría de los antioxidantes se encuentran en alimentos vegetales, lo que explica que se debe incluir frutas, verduras, legumbres, hortalizas y cereales integrales en nuestra dieta para lograr el efecto protector contra diversas enfermedades.

Carotenoides: β caroteno en verduras, frutas amarillas, anaranjadas y rojas; β criptoxantina en las frutas cítricas; luteína en hojas de vegetales verdes como la espinaca, acelga, brócoli, licopeno en el tomate, la vitamina C en frutas como la grosella, guayaba, fresa, los cítricos, mango, piña y melón, en verduras y hortalizas como la col, pimiento, perejil, tomate, la vitamina E en frutos secos como la almendra, ajonjolí y maní, en aceites vegetales como el de girasol, soya, algodón.

Ciertos minerales: Zinc en carnes, pescados, huevos. Selenio en carnes, pescados y mariscos.

Antioxidantes no nutrientes: Son compuestos fenólicos y polifenólicos, presentes en vegetales, vino tinto, uva, té, y frutas. Los flavonoides están presentes en la cebolla, ajo, aceituna, salvia, café.

Uso de medicamentos antihipertensivos

Los bloqueadores de los canales de calcio son los medicamentos antihipertensivos más común utilizado seguidos de los betabloqueantes. Los usos de IECA, diuréticos y alfabloqueantes son aproximadamente los mismos. La terapia con ARA II es la que menos se utiliza.

Es probable que el menor número de medicamentos antihipertensivos se deba a la recuperación de la función renal después del trasplante y la mejora del aclaramiento de solutos, incluida la excreción de sal y volumen mediante aloinjerto renal.

Control de la PA durante el período peritrasplante

Medicamentos antihipertensivos

La mayoría de los pacientes con ERC tienen HTA. La sobrecarga de volumen es la causa más común de PA descontrolada en pacientes con ERCA. En el período previo al trasplante, particularmente en el TR de donante fallecido (DF), cuando las cirugías a menudo se realizan de forma urgente, la PA puede descontrolarse, sobre todo si el paciente debía someterse a diálisis previo a la cirugía.

La HTA dependiente del volumen se maneja con la eliminación de líquidos durante la diálisis. La decisión del fármaco a utilizar puede estar impulsada principalmente por protocolos o prácticas comunes seguidas en los centros de TR. La información específica relevante para el TR orienta la selección de medicamentos antihipertensivos, pero, como en otros escenarios, es racional **individualizar el manejo de la PA para los receptores de TR.**

Diuréticos

Los diuréticos no se utilizan habitualmente como medicación antihipertensiva de primera línea en los receptores de TR. Pueden causar pérdida de volumen, alteraciones de los electrolitos y empeoramiento de la función del aloinjerto renal. Sin

embargo, están indicados y no deben evitarse en determinados pacientes en el período peritrasplante.

Diuréticos de ASA.

El control del volumen, más que el control de la PA, es la indicación para los diuréticos de asa en los receptores de trasplante, especialmente durante el postrasplante inmediato. Los receptores de TR generalmente reciben líquido intravenoso peritrasplante para mantenerse al día con el aumento de la producción de orina proveniente del nuevo aloinjerto renal.

La sobrecarga de volumen que se presenta con edema periférico, congestión pulmonar o HTA puede ocurrir cuando la función de establecimiento del aloinjerto está por detrás de la reanimación de volumen proporcionada. Los diuréticos pueden usarse para controlar tanto el volumen como la PA en este escenario común.

Existen evidencias de que los diuréticos de asa tienen un efecto vasodilatador y pueden disminuir el edema, la congestión y los requerimientos de oxígeno. En teoría, pueden disminuir la lesión renal isquémica y el riesgo de función retardada del injerto en receptores de TR.

La furosemida es el diurético de asa más utilizado. Se ha utilizado para predecir la progresión de la lesión renal aguda con la llamada prueba de esfuerzo de furosemida en pacientes no trasplantados. Los diuréticos de asa también pueden proporcionar valor pronóstico con respecto a la función del aloinjerto renal en el postrasplante inmediato. Una respuesta inadecuada, producción de orina <350 ml en 4 h, a una dosis única de furosemida IV de 1,5 mg / kg administrada 3 h después de la anastomosis del aloinjerto renal predice un mayor riesgo de función retardada del injerto.

Dada la amplia gama de riesgos y beneficios de los diuréticos de asa, los médicos deben individualizar su uso en los receptores de trasplantes.

Tiazidas

Los diuréticos tiazídicos son antihipertensivos de uso común en la población general. Sin embargo, son poco frecuentes en el tratamiento de los receptores de TR debido a sus efectos secundarios en el metabolismo que incluyen hiperglucemia, hiperuricemia, hipercalcemia e hiponatremia.

Sin embargo, las tiazidas pueden controlar teóricamente la HTA inducida por ICN. Dado que esta HTA es sensible a la sal mediante la activación de la vía WNK-SPAK-NCC, este grupo de hipotensores inhiben el cotransportador de Na-Cl, por lo que deberían controlar la HTA inducida por ICN.

No obstante, dado el efecto vasodilatador de los bloqueadores de los canales de calcio, se utilizan habitualmente como antihipertensivos en receptores de TR destinados a contrarrestar el efecto vasoconstrictor sistémico y renal de los ICN a través de la endotelina I. Sin embargo, sus efectos secundarios, incluidos el edema periférico y la proteinuria, pueden hacer de las tiazidas una alternativa adecuada para el control de la PA, especialmente en personas con edema periférico.

Aunque los diuréticos de asa generalmente se prefieren a los diuréticos tiazídicos para el control del volumen, pueden provocar una pérdida adicional de magnesio renal. Las tiazidas se pueden considerar en pacientes trasplantados que ya tienen otras razones y a menudo luchan contra la hipomagnesemia. Sin embargo, debido a que el ICN y los diuréticos de asa actúan sobre el mecanismo común para disminuir la electropositividad luminal disminuyendo la reabsorción paracelular de magnesio, el uso de un diurético de asa junto con ICN puede no provocar una mayor pérdida de magnesio en la orina.

Los diuréticos tiazídicos, por otro lado, aumentan el magnesio sérico cuando se usan con ICN. En pacientes no trasplantados sin ICN, el uso agudo aumenta la reabsorción de magnesio. Sin embargo el mantenimiento prolongado puede provocar pérdida de magnesio en la orina cuando hay hipopotasemia concomitante.

Los receptores de trasplantes con ICN suelen tener hiperpotasemia y, por lo tanto, los diuréticos tiazídicos pueden no empeorar la hipomagnesemia por ICN, sino que aumentan los niveles de magnesio.

Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) tienen beneficio cardiovascular y efecto antiproteinúrico, pero no son antihipertensivos de uso común en los receptores de TR, especialmente aquellos con función de aloinjerto renal alterada. La hiperpotasemia es un efecto secundario común de los ARM y puede ser peor en los receptores de TR que tienen hiperpotasemia inducida por ICN.

Los ICN pueden causar vasoconstricción vascular a través de la activación del receptor de mineralocorticoides en el músculo liso que conduce a una función alterada del aloinjerto renal. Los ARM se unen a los receptores de mineralocorticoides en principio a las células de los conductos colectores y son potencialmente renoprotectores al reducir la resistencia vascular renal inducida por la terapia con ICN.

La espironolactona disminuye el volumen y la masa del ventrículo izquierdo cardíaco, pero se requieren estudios para determinar su efecto en los receptores de TR. Además, hay una falta de evidencia en términos de beneficios y mortalidad cardiovascular en los receptores de TR.

Con alguna evidencia del efecto antiproteinúrico y su seguridad establecida en los receptores de trasplantes, incluso cuando se combina con IECA o ARA, los ARM puede ser una nueva opción para el control de la PA en individuos con HTA inducida por ICN y proteinuria.

Betabloqueadores

Los efectos cardioprotectores y beneficio en la supervivencia de los betabloqueantes los hacen ser un medicamento privilegiado, en las poblaciones de ERC. El betabloqueante tiene un efecto aditivo sobre los IECA o los ARA II con una mayor supervivencia en los pacientes con TR con esta combinación en comparación con los que recibieron medicación sola o ninguna.

El posible mecanismo protector del betabloqueante es mediante la mitigación del sistema nervioso simpático, que se estimula en los riñones nativos fallidos. Además, los betabloqueantes disminuyen las citosinas proinflamatorias, que se sabe que aumentan el riesgo de aterosclerosis.

Aunque los betabloqueantes proporcionan mejor supervivencia en los receptores de TR, pueden causar efectos secundarios metabólicos, como proteinuria, hiperpotasemia y enmascaramiento de los síntomas hipoglucémicos. Por lo tanto, se debe tener precaución al usar betabloqueantes en estos pacientes.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio inhiben la entrada de calcio en las células del músculo liso vascular, lo que produce vasodilatación. Dado que el efecto vasoconstrictor de los ICN conduce a la HTA postrasplante, se cree que los bloqueadores de los canales de calcio son un agente apropiado para la HTA postrasplante. En teoría, su efecto vasodilatador puede contrarrestar el efecto vasoconstrictor de los ICN y mejorar el control de la PA.

Además del control de la PA, los bloqueadores de los canales de calcio también previenen la lesión tubular aguda o función retardada del injerto postrasplante. Una revisión de Cochran de 13 ensayos con un total de 724 participantes concluyó que el bloqueador de los canales de calcio perioperatorio disminuyó significativamente la incidencia de necrosis tubular aguda y función retardada del injerto postrasplante.

Dada la información disponible, los bloqueadores de los canales de calcio siguen siendo un agente antihipertensivo preferido para los receptores de TR, salvo que no existan indicaciones específicas para otros antihipertensivos o contraindicaciones para la terapia con bloqueadores de los canales de calcio.

Deben tenerse en cuenta las reacciones adversas a los fármacos y la interacción fármaco-fármaco entre los bloqueadores de los canales de calcio y otros medicamentos de uso común. Los bloqueadores de los canales de calcio pueden provocar edema

periférico y debilidad muscular, especialmente cuando se usan en combinación con esteroides.

La hiperplasia de las encías también es más común cuando se usan bloqueadores de los canales de calcio con CsA. Aunque los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos no inhiben la isoenzima del citocromo P450 (CYP) 3A4, son metabolizados por una isoenzima CYP3A4 y pueden competir con los ICN. Esto conduce a un aumento de los niveles de exposición tanto a los bloqueadores de los canales de calcio como a los ICN. Los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos inhiben la isoenzima CYP3A4 y aumentan significativamente el nivel de ICN.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II)

Dado que la proteinuria es un marcador de la función renal, reducir la proteinuria es una estrategia para retrasar la progresión de la ERC. Los IECA y los ARA II son agentes antihipertensivos con efecto antiproteinúrico conocido. Los IECA inhiben la enzima convertidora de angiotensina, que convierte la renina en angiotensina. Los ARA II actúan sobre los receptores de angiotensina II y posteriormente inhiben la vía SRAA.

La activación del SRAA se asocia con fibrosis intersticial y atrofia tubular, una de las causas más comunes de pérdida de aloinjerto renal.

Los IECA y los ARA II pueden llevar a la regresión de la HVI en los receptores de TR, pero estos mismos estudios no demostraron una mejora en la mortalidad por todas las causas.

Aunque los IECA y los ARA II proporcionan un efecto antiproteinúrico, por lo general no son los fármacos de elección durante el postrasplante inmediato. Esto se debe principalmente a que se sabe que disminuyen la TFG. Este efecto secundario es reversible, pero conduce a una confusión al principio de diferenciar su función de otras

causas de disfunción del aloinjerto renal y puede desatar estudios innecesarios, incluida la biopsia del injerto renal.

Si bien no hay pruebas sólidas de ventajas cardiovascular o de supervivencia del implante con el uso de IECA, ARA II y ARM, se pueden considerar estos medicamentos antihipertensivos en el seguimiento y control de la PA postrasplante. Particularmente en pacientes con HVI, insuficiencia cardíaca congestiva y proteinuria.

Alfa 1 -Antagonistas

Los antagonistas alfa 1 rara vez se utilizan como agente antihipertensivo inicial o único en receptores de TR. Aunque reducen la PA al disminuir la vasoconstricción periférica y, en teoría, deberían contrarrestar el efecto vasoconstrictor de los ICN, no hay evidencia de que el alfa 1 proporcionen un efecto antihipertensivo superior o ralentizan la progresión de la disfunción del aloinjerto renal en comparación con los otros medicamentos antihipertensivos a los que hicimos referencia anteriormente. El antagonista alfa 1 puede tener un papel como terapia adyuvante más que como agente antihipertensivo de primera línea en los receptores de trasplantes.

Agonistas alfa 2

Los agonistas alfa 2 de acción central actúan sobre los adrenoceptores alfa 2 presinápticos en el sistema nervioso central y suprimen la actividad simpática central. Específicamente, la activación de los receptores alfa 2A produce un efecto inhibitorio simpático y reduce la PA. Sin embargo, la estimulación de los receptores alfa 2A en los vasos sanguíneos provoca una vasoconstricción periférica. Por otro lado, la activación del receptor alfa 2B conduce a un efecto simpático-excitador.

Dos de los agonistas alfa 2 más antiguos, la metildopa y la clonidina, se han utilizado durante mucho tiempo para el control de la PA. Cuando se usa como monoterapia, la metildopa se asocia con tolerancia antihipertensiva, edema y aumento de peso. La clonidina también se asocia con aumento de peso y resistencia progresiva con el uso continuo. El uso crónico no está asociado con la retención de sodio y agua ni con la

expansión del volumen de líquidos corporales. En cambio, provoca una disminución del sodio corporal intercambiable y del volumen plasmático, que puede ser otro mecanismo antihipertensivo de la clonidina.

Al igual que otros grupos de medicamentos antihipertensivos, la clonidina tiene un efecto sobre la hemodinámica renal y reduce la resistencia vascular renal. Un estudio en 13 pacientes hipertensos esenciales que recibieron clonidina a largo plazo mostró que disminuyó la actividad de la renina plasmática, moduló la resistencia vascular renal y, posteriormente, disminuyó la PAM.

La clonidina es un medicamento antihipertensivo eficaz en los pacientes con ERC que están en listas de espera para TR. La HTA de rebote es común después de suspender la clonidina, y los pacientes que reciben clonidina antes del TR tienden a tener HTA no controlada como resultado de este fenómeno provoque rebote. En estos pacientes, la clonidina a menudo se reinicia y se reduce gradualmente durante el período postrasplante temprano. Por lo tanto, la clonidina rara vez se usa como agente antihipertensivo único después de un TR.

En resumen, no existe un fármaco de elección para el control de la PA tras el TR. Varios factores están involucrados en la selección de los medicamentos antihipertensivos apropiados, incluidos factores inmunológicos y no inmunológicos, así como el tiempo después del TR.

A diferencia de la población con ERC no trasplantada, los betabloqueantes y los bloqueadores de los canales de calcio son la combinación más utilizada en los receptores de TR.

Los betabloqueantes proporcionan un efecto cardioprotector para los pacientes con TR, que probablemente tengan enfermedad arterial coronaria subyacente. Los bloqueadores de los canales de calcio tienen un efecto vasodilatador que contrarresta el efecto vasoconstrictor de los ICN.

Los IECA y los BRA, por otro lado, no son medicamentos antihipertensivos de uso rutinario en los receptores de TR durante el postrasplante inmediato, donde la función basal del aloinjerto renal no está bien establecida. Sin embargo, pueden considerarse cuando existe una indicación específica para su uso, como la proteinuria y la eritrocitosis postrasplante.

El aumento de la creatinina sérica por la terapia con IECA o ARA II, aunque reversible, es la principal razón por la que se evitan. Este cambio en la creatinina sérica puede ser difícil de diferenciar de otras causas de empeoramiento de la función del aloinjerto renal, en particular el rechazo agudo del aloinjerto renal, lo que conduce a estudios innecesarios.

De manera similar a las IECA y ARA II, los diuréticos no se utilizan generalmente como primera línea para el control de la PA en los receptores de TR. Se puede utilizar para controlar el volumen en el postrasplante inmediato.

A partir de las características, los resultados clínicos y los perfiles de efectos secundarios de los medicamentos antihipertensivos, habitualmente utilizamos bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos y / o bloqueadores beta como medicamentos antihipertensivos de primera línea.

Como la mayoría de los pacientes no consiguen el control de la PA durante el postrasplante inmediato, en nuestro centro se utiliza habitualmente la combinación de bloqueadores de los canales de dihidropiridina con bloqueadores beta. Una vez establecida y estable la función del aloinjerto renal, consideramos añadir o sustituir IECA o ARA por bloqueadores de los canales de dihidropiridina y betabloqueantes si existen indicaciones adecuadas, como proteinuria o policitemia postrasplante.

Dado su importancia, se resume en la Tabla 1, las características de los medicamentos antihipertensivos más comúnmente utilizados y los fundamentos para seleccionar cada medicamento para la PA en los receptores de TR.

Tabla 1. Grupos farmacológicos más comunes utilizados en los TR.

Grupo farmacológico	Fundamento	Fármaco	Dosis
Diuréticos de ASA	<p>1-Usado para controlar volumen.</p> <p>2- Generalmente no es primera línea para el tratamiento de HTA inducida por ICN.</p> <p>3- Puede usarse con IECA y ARA II para el tratamiento de EART.</p>	Furosemida	<p>Vía oral:20-240 mg</p> <p>Vía EV: 1.5 a 6.5 mcg/kg/mto</p>
Diuréticos tiazídicos	<p>1-Usado para controlar volumen en pacientes con hipomagnesemia.</p> <p>2- Pueden considerarse para el tratamiento de HTA inducida por ICN.</p> <p>3- Puede usarse con IECA y ARA II para el tratamiento de EART.</p>	<p>Hidroclorotiazida</p> <p>Clortalidona</p>	<p>Vía oral:12,5-50 mg</p> <p>Vía oral:12,5-50 mg</p>
<p>IECA (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)</p> <p>ARA II (Antagonistas de los receptores de Angiotensina II)</p>	<p>1-Antiproteinúrico.</p> <p>2-Cardioprotección.</p> <p>3- Pueden usarse con diuréticos para el tratamiento de EART.</p> <p>4- Policitemia</p>	<p>Enalapril</p> <p>Lisinopril</p> <p>Captopril</p> <p>Losartán</p> <p>Valsartán</p> <p>Candesartán</p> <p>Irbesartán</p>	<p>Vía oral:2,5-40 mg</p> <p>Vía oral:10-40 mg</p> <p>Vía oral:25-150 mg</p> <p>Vía oral:25-150 mg</p> <p>Vía oral:80-320 mg</p> <p>Vía oral:8-32 mg</p> <p>Vía oral:150-300 mg</p>

Betabloqueadores	1-Cardioprotección	Atenolol	Vía oral:25-100 mg
		Metroprolol	Vía oral:50-400 mg
		Propranolol	Vía oral:40-160 mg
		Carvedilol	Vía oral:12.5-50 mg
Bloqueadores de los canales del calcio	1-Puede usarse con IECA y ARA II para el tratamiento de EART. 2-Puede mejorar la función del aloinjerto renal.	Amlolipino	Vía oral:2.5-10 mg
		Nifedipino	Vía oral:10-240 mg
		Felodipino	Vía oral:2.5-20 mg
		Verapamilo	Vía oral:80-320 mg
		Diltiazem	Vía oral:60-360 mg Vía EV: Infusión 10-15 mg/h
Antagonista de los receptores de mineralocorticoides	1-Cardioprotección	Espironolactona	Vía oral:25-50 mg
		Eplerenona	Vía oral:25-50 mg
α1 bloqueadores	1- Generalmente no son primera línea para el tratamiento de HTA.	Doxazosina	Vía oral:1-16 mg
		Terazosina	Vía oral:1-20 mg
Agonistas α2 centrales	1-Se utilizan con bajos niveles de renina plasmática para regular la resistencia vascular renal.	Metildopa	Vía oral:250-2000mg
		Clonidina	Vía oral:0.1-0.8 mg

Guía de PA para receptores de TR

Los objetivos de PA han sido un tema controvertido no solo en la población no trasplantada sino también en los receptores de TR. Varias sociedades profesionales de diferentes países han elaborado guías de práctica clínica con algunas similitudes y diferencias.

Hasta que exista una fuerte evidencia de resultados clínicos en términos cardiovasculares, pacientes o supervivencia del aloinjerto renal, los objetivos de PA deben individualizarse, teniendo en cuenta los factores inmunológicos y no inmunológicos que contribuyen a la HTA en cada receptor de TR.

Otro tratamiento para la presión arterial

Nefrectomía nativa

En pacientes con ERCA e HTA resistente, definida como PA no controlada con al menos tres medicamentos antihipertensivos de los cuales uno es un diurético, se debe considerar HTA secundaria. Aparte de las causas renovasculares y hormonales de la HTA secundaria, los riñones fallidos pueden contribuir a la HTA o ser la causa de HTA no controlada en pacientes con ERC.

En la ERCA secundaria a la Enfermedad Renal Poliquística, el mecanismo de la HTA de los riñones fallidos está relacionado con la renina intrarrenal en lugar de la renina sistémica. En el TR, la presencia de riñones nativos fallidos se asocia con HTA resistente postrasplante. Se presume que esto está relacionado en parte con el efecto de la angiotensina II. En estos receptores de TR con HTA resistente, es posible que deban considerarse los IECA y la nefrectomía nativa.

Existe evidencia de que los receptores de TR con nefrectomía nativa antes o después del trasplante tienen PA disminuida en comparación con aquellos sin nefrectomía nativa.

Denervación simpática renal nativa

Aparte de la vía de la angiotensina II, la hiperactividad simpática de los riñones nativos fallidos es otro mecanismo que conduce a la HTA resistente. La hiperactividad simpática renal y sistémica contribuye a la fisiopatología de la HTA resistente. Se estableció el efecto de denervación renal nativa (DRN) sobre el control de la PA. En los receptores de TR con riñones nativos no funcionales, se conservó la activación del sistema nervioso simpático a partir de la señal aferente de los riñones nativos.

Denervación renal quirúrgica por nefrectomía nativa bilateral

La denervación renal quirúrgica completa se puede realizar mediante nefrectomía nativa bilateral. El efecto de denervación renal como opciones de tratamiento para la HTA en esta población es producto a una PAS más baja, menos uso de medicamentos antihipertensivos, disminución del índice de masa del ventrículo izquierdo e índice de volumen auricular izquierdo.

Aunque la nefrectomía nativa puede mejorar la HTA después del TR, tanto la nefrectomía nativa antes como después del mismo pueden provocar complicaciones quirúrgicas y causar una disfunción del aloinjerto renal. Por lo tanto, la nefrectomía nativa con el fin de controlar la PA en los receptores de TR debe realizarse en pacientes seleccionados con HTA postrasplante gravemente incontrolada que, sin tratamiento, tendrían deterioro de la función del aloinjerto o estarían en mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Los pacientes que se someten a una nefrectomía nativa bilateral por indicaciones alternativas como infección recurrente, malestar por riñones poliquísticos grandes o tumores renales nativos sospechosos pueden tener el beneficio adicional de un mejor control de la PA.

Denervación renal ablativa con catéter

Histológicamente se ha demostrado una reinervación parcial del riñón humano trasplantado. La regeneración axonal en un riñón de trasplante humano comenzó entre los 28 días y los 5 meses posteriores al TR y se completó entre los 8-12 meses y los 2 años. Sin embargo, la función de los nervios renales eferentes que reinervan las arterias renales trasplantadas puede no ser la misma que la que ocurre en los nervios renales nativos. Los nervios renales eferentes reinervados en el riñón humano trasplantado todavía se mantienen esencialmente denervados funcionalmente. Dado que la denervación renal completa por nefrectomía nativa bilateral en receptores de TR es invasiva y conlleva el riesgo de una operación adicional

Conclusiones

La HTA es una enfermedad muy común en la ERC y sigue siéndolo después del TR. La patogenia de la HTA postrasplante es compleja. La medición de la PA sigue siendo la principal barrera para diagnosticar y realizar un seguimiento preciso en el manejo de la HTA.

La elección de la medicación antihipertensiva requiere que el médico tenga en cuenta el trasplante y los factores inmunológicos. El tratamiento para la AOS y las intervenciones para la HTA resistente, como la angioplastia de la arteria renal tras el trasplante ± colocación de un stent, la nefrectomía nativa bilateral y la denervación renal nativa, siguen siendo opciones para la HTA resistente en receptores de TR previamente seleccionados.

No hay un objetivo de PA concluyente para esta población y los objetivos de la terapia deben individualizarse.

Referencias Bibliográficas:

1. Pérez Caballero MD, León JL, Dueñas A, Alfonzo JP et al. Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la Hipertensión Arterial.2017

2. James PA, Oparil S, Carter BL, WC CushmanDennison-HimmelfarbC, et al: Guía basada en evidencia de 2014 para el manejo de la presión arterial alta en adultos: Informe de los miembros del panel designados para el Octavo Comité Nacional Conjunto (JNC 8). JAMA 311 : 507 - 520 , 2014 pmid: 24352797
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA et al. International Society of Hypertension global, hypertension practice guidelines.2020. Journal of Hypertension.
4. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D et al. Assessment and Management of Hypertension in Transplant Patients. JASN junio de 2015, 26 (6) 1248-1260; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080834>
5. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, Reddy UG et al. Abordaje y manejo de la hipertensión después del trasplante de riñón.
6. Budde K, Waiser J, Fritsche L, Zitzmann J, Schreiber M, Kunz R, et al. Hipertensión en pacientes postrasplante renal. Transplant Proc. (1997) 29: 209–11. doi: 10.1016 / S0041-1345 (96) 00066-8
7. Calixto Fernandes MH, Schricker T, Magder S, Hatzakorzian R. Perioperative fluid management in kidney transplantation: a black box. Crit Care. (2018) 22:14. doi: 10.1186/s13054-017-1928-2
8. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. JAMA. (2000) 283:633–8. doi: 10.1001/jama.283.5.633
9. Kuzmiuk-Glembin I, Adrych D, Tylicki L, Heleniak Z, Garnier H, Wisniewski J, et al. Treatment of hypertension in renal transplant recipients in four independent cross-sectional analyses. Kidney Blood Press Res. (2018) 43:45–54. doi: 10.1159/000486905
10. Jiang YM, Song TR, Qiu Y, Liu JP, Wang XD, Huang ZL, et al. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on survival in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Kaohsiung J Med Sci. (2018) 34:1–13. doi: 10.1016/j.kjms.2017.07.007

MANEJO ANESTESICO EN EL TRASPLANTE RENAL

Marlen Mesa González, Omar López Cruz, Dania Delgado Rivero, Delfina Torriente Ofarrill, Danay Herrera Vallejera, Rosario Travieso Suárez, Karen López González, Desiree Alonso Pérez, Raúl Marino Rodríguez Ramos, Jorge Miguel Correa Padilla, Raúl García Rojas, Yanire Vega Mateo, Mariam Gutiérrez Pérez, Pedro Pablo Benítez Núñez.

Introducción

El trasplante de órganos se ha convertido en un procedimiento rutinario en la práctica clínica con un crecimiento a nivel mundial en el número de centros de trasplantes, lo cual ha conllevado a un mayor número de pacientes.

Muchos factores han contribuido al éxito del trasplante de órganos, principalmente en la última década; entre los cuales están los avances en la terapia inmunosupresora, las técnicas quirúrgicas y el soporte en cuidados intensivos. De esta manera, la tasa de sobrevida y la longevidad de éstos pacientes ha aumentado en forma significativa y paralelamente, tuvieron que ser desarrollados, los avances cualitativos de las técnicas de anestesia que han sustentado el manejo perioperatorio del trasplante renal.

La introducción de nuevas formas de monitoreo, la mejoría de los perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de los fármacos empleados y una profundización en los conocimientos fisiopatológicos de la Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA), propiciando un desarrollo continuo de esta actividad.

El manejo anestésico de estos pacientes constituye un reto por las repercusiones sistémicas propias de la enfermedad renal y otras comorbilidades asociadas. El trasplante renal (TR) es un campo interdisciplinario donde el actuar del anesthesiólogo juega un papel crucial en toda la fase crítica del perioperatorio. Los avances en el manejo del paciente sometido a trasplante y la mejor preparación de éstos para la cirugía lo han convertido en un procedimiento exitoso y ampliamente difundido.

Para el anestesiólogo, la disfunción de otros sistemas de órganos, hace menos predecible la respuesta del paciente a las técnicas y drogas utilizadas, así como aumenta el riesgo de complicaciones perioperatorias. Además, debemos tener en cuenta los daños adicionales en estos pacientes, producidos por la enfermedad causal de su afección renal, como, por ejemplo, la diabetes mellitus (nefropatía diabética) y la hipertensión arterial (nefroesclerosis hipertensiva) en 40 y 27 % de los casos, respectivamente. Por lo tanto, el anestesiólogo requiere un profundo conocimiento de las alteraciones metabólicas y sistémicas de la enfermedad renal en su fase terminal, así como de la comprensión de la fisiopatología, la bioquímica de la uremia, su efecto sobre la farmacocinética y el metabolismo de los fármacos utilizados.

Las recientes mejoras en el tratamiento inmunosupresor combinado, así como el mantenimiento óptimo de la volemia intraoperatoria han mejorado el resultado global en los receptores de trasplante. Sin embargo, a medida que se van ampliando los criterios de inclusión de los pacientes en los programas de trasplante, el anestesiólogo se enfrenta a un aumento en las comorbilidades lo que implica un incremento en la complejidad de la anestesia, así como del tratamiento del dolor y de las posibles complicaciones perioperatorias.

Por todo ello la optimización del estado de salud del receptor antes del TR y de todos los factores perioperatorio asociados, es crucial para conseguir el mejor resultado posible.

Desde el punto de vista preanestésico, es importante que el paciente se encuentre en una situación óptima con respecto a los efectos de la uremia sobre los diferentes órganos y sistemas, así como del medio interno. La disfunción y complicaciones postoperatorias del injerto a corto y largo plazo se correlaciona directamente con un tiempo de isquemia fría prolongado y de un inadecuado control de la volemia que mantenga una presión de perfusión del riñón trasplantado.

En este capítulo se pretende abarcar los aspectos fundamentales del manejo anestésico del donante fallecido (DF) teniendo en cuenta cada objetivo transoperatorio

para lograr tener un órgano a trasplantar en óptimas condiciones, así como el manejo perioperatorio del TR haciendo énfasis en el conocimiento de las alteraciones fisiopatológicas de los pacientes con diagnóstico de nefropatía terminal (NT) y la adecuada selección de los fármacos anestésicos.

Tipo de donante para la obtención de órganos

El tipo de donante deberá constar en el consentimiento informado para la intervención quirúrgica que firma el paciente antes de ir a quirófano si es de donante vivo (DV) y en el caso del DF con el previo consentimiento de los familiares.

- Trasplante renal de DV.
- Trasplante renal de DF sin factor de riesgo renal.
- Trasplante renal de DF con factor de riesgo renal.
- Trasplante renal de DF a corazón parado.

Manejo anestésico del DF

El manejo anestésico en la procuración de órganos para trasplante es de suma importancia, ya que de éste depende mantener en buenas condiciones hemodinámicas al paciente donador, lo cual hoy en día es cada vez más necesario, a pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología de la muerte encefálica.

Muerte encefálica

Durante y después de la aparición de la muerte encefálica pueden ocurrir trastornos hemodinámicos, hormonales e inflamatorios que pueden causar un paro cardíaco de un donante potencial, alterar o dañar irreversiblemente la función de diferentes órganos antes de que ocurra la procuración.

La muerte cerebral es un estado del cese de la función cerebral donde la causa es conocida y considerada irreversible. La Asociación Americana de Neurología (AAN) ha

definido a la muerte cerebral con tres signos cardinales: cese de las funciones del cerebro incluyendo tronco cerebral, coma o falta de respuesta y apnea. Se considera donante potencial de órganos (DPO) a todo paciente fallecido en muerte encefálica (ME) en ausencia de contraindicación absoluta.

Los donantes con muerte cerebral son la principal fuente de órganos de trasplantes; sin embargo, con la reducción de la mortalidad hospitalaria y el número de pacientes con lesión cerebral que progresa a muerte cerebral en los últimos años, las donaciones después de muerte cerebral también han disminuido. Es importante promover medidas que ayuden al reconocimiento temprano de la muerte cerebral, con el fin de realizar una gestión clínica apropiada.

El manejo clínico agresivo del potencial donante y el uso de protocolos orientados a determinados objetivos se asocia con un mayor número de órganos trasplantados por donante y a la reducción de las pérdidas de potenciales donantes por paro cardíaco.

Debido a que los anestesiólogos juegan un papel clave en el mantenimiento hemodinámico y estabilidad fisiológica de los donantes y la función de preservación en los órganos donados, es importante que los anestesiólogos comprendan los cambios fisiológicos asociados con la donación de órganos y brindar la debida atención a los donantes. El cese de la función cerebral produce alteraciones hormonales, metabólicas, circulatorias y respiratorias, que llevan a la pérdida de los mecanismos regulatorios de los sistemas cardiovascular y respiratorio.

La respuesta fisiológica a la muerte es un proceso complejo durante el cual existen desajustes que son comúnmente vistos. En primer lugar, las comorbilidades preexistentes o el trauma pueden haber causado graves daños, además el proceso de muerte cerebral puede causar trastornos fisiológicos en los diversos órganos y sistemas si no es manejado adecuadamente, estos trastornos llevan a lesiones graves en los órganos, lo que los hace inadecuados para el trasplante. El manejo correcto de los donantes de órganos debe comenzar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

incluso antes de que se considere la donación y debe continuar durante todo el proceso.

El objetivo del manejo antes de la declaración de muerte cerebral es optimizar la posibilidad de supervivencia y una vez que la muerte cerebral es declarada, es necesario preservar la viabilidad de los posibles órganos de trasplante.

La respuesta cardiovascular inicial en la muerte cerebral es una crisis hipertensiva la cual resulta de una liberación de catecolaminas. En todos los pacientes con muerte cerebral la isquemia medular causa una hipertensión refleja y bradicardia, lo que es conocido como reflejo de Cushing, esto es un intento reflejo para mantener el flujo sanguíneo cerebral, subsecuentemente a esto existe un período de vasoconstricción intensa y taquicardia, asociado con un aumento de catecolaminas circulantes (tormenta de catecolaminas o autonómica) y conduce a taquicardia, hipertensión y vasoconstricción periférica.

La vasoconstricción es responsable de la disminución de la perfusión a los órganos; pero los cambios más notables se producen en el miocardio, donde la vasoconstricción masiva y las catecolaminas circulantes conducen a un mayor consumo de oxígeno en el miocardio. A medida que las catecolaminas circulantes se agotan después de la tormenta autonómica, se produce una hipotensión marcada que reduce el gasto cardíaco.

En general, el manejo hemodinámico del potencial donante es la continuación del manejo previo del paciente crítico, pero con un cambio en las metas. No se pretende controlar o revertir la enfermedad de base que llevó a la muerte cerebral, sino mantener la perfusión y la homeostasis tisular.

En el sistema respiratorio, los pacientes en muerte encefálica requieren de manipulación de su vía aérea y ventilación mecánica. Existe abundante evidencia de que la ventilación mecánica con altos volúmenes o presiones sobre la vía aérea es capaz de dañar el pulmón, aumentar la respuesta inflamatoria y producir daño a distancia en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA). La

ventilación protectora, con el uso de bajo volumen corriente corregido al peso ideal (IBW, ideal bodyweight), es capaz de atenuar la respuesta inflamatoria y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Los objetivos para el manejo de la ventilación mecánica incluyen mantener un FiO_2 mínimo necesario para mantener un PaO_2 mayor a 100 mmHg, SpO_2 mayor a 95%, $PaCO_2$ de 34-40 mmHg y un pH de 7.35-45.

La isquemia hipofisaria lleva a una disminución de los niveles plasmáticos de las hormonas pituitarias, debido al daño a las estructuras de la hipófisis posterior, el hipotálamo, los núcleos supraópticos y los núcleos paraventriculares, se genera reducción precoz de la vasopresina y se desarrolla diabetes insípida hasta en un 80% de los casos.

La falta de vasopresina impide que el túbulo renal absorba agua libre, lo cual genera poliuria 500 mL/h. Esto puede perpetuar una situación de hipovolemia, hipotensión, hiponatremia y otras alteraciones hidroelectrolíticas. Las respuestas endocrinas del cuerpo se pierden con la muerte encefálica, además de la disminución de insulina, la hiperglucemia empeora con el estrés, con la alteración del metabolismo de los carbohidratos y el uso de soluciones glucosadas.

Posteriormente los niveles de insulina se normalizan subsecuentemente con un aumento de los niveles de péptido C. La hiperglucemia también puede afectar los resultados de supervivencia después del trasplante renal. La disfunción hipotalámica produce pérdida del control de la temperatura, lo que se manifiesta con hipertermia inicial seguida de hipotermia. La hipotermia grave puede llevar a escalofríos, vasodilatación periférica y disminución de la tasa metabólica. La hipotermia puede llevar a la acidosis y coagulopatía aumentando el riesgo de arritmias y diuresis inducida por el frío, además de causar cambios en la curva de disociación de la hemoglobina.

La respuesta inflamatoria sistémica se produce y podría ser bastante severa, esto es mediado por mediadores inflamatorios de la isquemia cerebral o por daño de la reperfusión isquémica, por cambios metabólicos que ocurren durante la tormenta

catecolaminérgica y un mal control hemodinámico. El aumento de los niveles plasmáticos de interleucina-6 en el donante se ha traducido en una utilización más deficiente y disfunción del injerto.

En el sistema hematológico la incidencia de coagulopatía después de la muerte cerebral varía dramáticamente de < 10 a > 80%. Aunque esta variabilidad es probablemente debida en parte a definiciones inconsistentes de coagulopatía y daño cerebral. Se cree que la liberación de los gangliósidos cerebrales y sustratos ricos en plasminógeno de tejido cerebral dañado también contribuyen a la coagulopatía en donadores con muerte encefálica.

Una vez conocidos los cambios fisiológicos existentes, en la muerte encefálica, la anestesia general balanceada es una técnica útil para prevenir o reducir las respuestas adrenérgicas a la estimulación nociva, los agentes inhalados han demostrado que tiene capacidad de reducir la lesión por isquemia-reperfusión resultante.

El uso de opioides es necesario para suprimir la liberación de catecolaminas, asociado con los cambios hemodinámicos. El uso de relajantes musculares durante la procuración de órganos es necesario debido a que se debe proporcionar una parálisis del sistema musculoesquelético, para poder optimizar las condiciones quirúrgicas. Además, la relajación muscular mejora la respuesta somática al estímulo quirúrgico mediado por reflejos de la médula espinal, que puede persistir incluso en presencia de muerte encefálica.

Se recomienda la monitorización continua electrocardiográfica, presión arterial, presión venosa central, diuresis, saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso, temperatura y la realización de gasometrías arteriales seriadas.

Las variables circulatorias y bioquímicas se manejan según el principio general de la «**regla de 100**» donde los objetivos serán mantener una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 100 mmHg, producción de orina ≥ 100 mL/h, hemoglobina de ≥ 100 g/L, $\text{PaO}_2 \geq 100$ mmHg y azúcar en la sangre dirigidos a 100% normal.

Además, debemos tener vigilancia en mantener la temperatura central $> 35^{\circ} \text{C}$ antes de la donación de órganos. Es posible que se necesiten mantas de aire caliente circulantes, líquidos intravenosos calentados y ajustes de la temperatura ambiente para lograr este objetivo.

Los manejos de líquidos en estos pacientes suelen ser poliúricos y deshidratados, lo que se ve agravado por un estado vasoplégico que produce un agotamiento del volumen central. Los cristaloides son la primera opción y las soluciones salinas equilibradas evitando la acidosis hiperclorémica. Los hidroxietil-almidones están contraindicados en los donantes de órganos porque pueden dañar las células epiteliales renales y causar una disfunción temprana del injerto en los riñones trasplantados. El reemplazo de la sangre y los productos sanguíneos podría seguir las pautas para el cuidado de los enfermos críticos y una hemoglobina de 10 g/L podría mejorar los índices de oxigenación tisular.

En cuanto al uso de inotrópicos, la dopamina es la primera opción en hipotensión que no responde al volumen y tiene efectos beneficiosos sobre el injerto renal. Aunque no tiene un efecto protector renal y puede predisponer a arritmias, los beneficios probablemente estén relacionados con la moderación de la lesión por preservación y la inflamación, los efectos cardiovasculares del donante o el tratamiento del receptor.

El manejo médico del potencial DF es fundamental para aumentar el procuramiento de órganos y optimizar su función postrasplante. En particular, se debe mantener una adecuada presión de perfusión, teniendo cuidado con evitar la sobrecarga de líquidos, mantener una estrategia protectora de ventilación y un soporte metabólico y hormonal según la condición clínica de cada paciente. El reconocimiento precoz de los potenciales problemas y complicaciones y su tratamiento oportuno pueden mejorar los resultados del trasplante de órganos.

Debemos tener en cuenta que el tipo de donante no condiciona en especial los cuidados intraoperatorios del enfermo. Pero si debemos esperar una respuesta diferente del injerto según este tipo, sobre todo en lo que respecta a diuresis

postoperatoria. En algunos donantes a corazón parado o con factores de riesgo renal la preservación del injerto se ha podido hacer mediante perfusión pulsátil hipotérmica. Se hace para valorar el injerto y mejorar su funcionamiento. No afecta a los cuidados perioperatorio del paciente. La única diferencia será que puede conseguir diuresis inmediata en algunos casos.

Las técnicas actuales de conservación de órganos permiten bastante tiempo (24 a 48 horas) para diálisis perioperatoria de receptores fallecidos. Los trasplantes emparentados vivos se realizan de forma programada con operaciones simultáneas para donante y receptor.

Fisiopatología de la NT del receptor candidato a TR

El anestesiólogo debe mostrar un conocimiento profundo de las alteraciones fisiológicas que acompañan a la NT, por estar asociadas a la morbimortalidad perioperatoria. Las funciones esenciales del riñón comprenden la regulación de la composición iónica del plasma, el mantenimiento de los volúmenes de líquidos, la eliminación de los residuos nitrogenados y de fármacos, la síntesis de eritropoyetina y el ajuste del pH plasmático. El descenso significativo de la tasa de filtración glomerular y de la producción de orina tiene lugar cuando esas funciones críticas sufren un daño significativo y desemboca en las manifestaciones clínicas de la uremia.

Después del desarrollo de la NT es necesario el tratamiento de sustitución renal. Las sobrecargas mantenidas de volumen (por la expansión del fluido extracelular, alto flujo sanguíneo a través de la fístula arteriovenosa (FAV) , la anemia y el aumento de presión (aumento de la poscarga), así como la aterosclerosis acelerada, secundaria a la uremia, estimula cambios en el metabolismo de los lípidos, y aumenta las concentraciones séricas de los triglicéridos, disminuyendo las lipoproteínas protectoras de baja densidad, causando afectaciones del sistema cardiovascular que se manifiestan por hipertensión arterial mantenida con hipertrofia ventricular izquierda, aumento de los requerimientos miocárdicos de oxígeno, lo cual derivará en cardiopatía isquémica. También pueden sufrir insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía

dilatada e hipertensión pulmonar. Ocasionalmente presentan pericarditis urémica que pueden estar asintomáticos y presentarse con dolor torácico o evolucionar hacia el taponamiento cardíaco de no ser corregida mediante la diálisis. Las arritmias cardíacas, incluidos los bloqueos de conducción, son frecuentes y pueden vincularse con trastornos metabólicos y depósito de calcio en el sistema de conducción

Sistema Cardiovascular

Las complicaciones cardiovasculares han sido descritas en 10% de los receptores, fundamentalmente en los mayores de 50 años. Constituyen la principal causa de muerte en el paciente con NTI, aun después del TR. Esto conlleva a una correcta evaluación cardiovascular preoperatoria, pues en la actualidad una función ventricular severamente deprimida no contraindica el trasplante, pero sí hace muy complejo el manejo anestésico. Coincidiendo con nuestro criterio otros autores consideran que la disfunción ventricular irreversible con bajo gasto cardíaco debe considerarse como una contraindicación para el TR, por comprometer la viabilidad de injerto.

Sistema Hematológico

En el sistema hematológico, estos pacientes presentan anemia normocítica, normocrómica por deterioro de la eritropoyesis, secundaria a la disminución en la síntesis de eritropoyetina, así como a la depresión de la médula ósea por infecciones recurrentes y a las deficiencias de hierro, folatos, vitamina B₆ y B₁₂ inducidas por la uremia. Además, sufren pérdidas repetidas de sangre durante las hemodiálisis, pruebas analíticas frecuentes, así como sangramientos digestivos por gastritis urémica. Incluso con transfusiones muchas veces es difícil mantener concentraciones de hemoglobina ≥ 9 g/dl.

El tratamiento con Eritropoyetina puede corregir la anemia, de manera que el paciente considerado apto para el TR no tiene que manejar cifras de hemoglobina inferiores a 9 mg/dL.

La elevación de las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato (2,3DGP) que facilita la descarga de oxígeno de la hemoglobina se desarrolla en respuesta a la atenuación de la capacidad de transportar oxígeno de la sangre. La acidosis metabólica vinculada con la enfermedad renal también favorece una desviación a la derecha en la curva de disociación de hemoglobina-oxígeno.

En ausencia de cardiopatía sintomática, la mayoría de los pacientes toleran bien la anemia. La ERCA se asocia a anomalías de la hemostasia que son consecuencia de una amplia gama de anomalías de la función plaquetaria, incluidos el descenso de la actividad, la agregación y la adhesividad de las plaquetas. La producción del factor de Von Willebrand y del factor VIII está disminuida.

Históricamente, la ERC aumenta la probabilidad de hemorragias, pero la NT también se asocia a un estado hipercoagulable debido a complejas anomalías que incluyen aumento de la coagulación y activación del endotelio.

Sistema Respiratorio

El sistema respiratorio puede estar afectado por sobrecarga de volumen, la cual deriva en congestión pulmonar, causa de hipoxemia e hipercapnea. El agua extravascular pulmonar aumenta a menudo en forma de edema intersticial, lo cual provoca un ensanchamiento del gradiente de oxígeno alveolar arterial y predispone a la hipoxemia. La mayor permeabilidad de la membrana alveolar capilar en algunos pacientes pueden ocasionar edema pulmonar incluso con presiones capilares pulmonares normales.

El pulmón urémico es una entidad radiológica caracterizada por congestión parahiliar. Los fluidos intraabdominales usados en diálisis peritoneal pueden causar elevación diafragmática y con ello atelectasias bibasales y efecto de choque; por eso es muy importante retirarlos antes de la intervención quirúrgica. La congestión pulmonar desaparece con el tratamiento dialítico previo al trasplante.

Estado hidromineral y ácido-básico

El estado hidromineral y ácido-base revela acidosis metabólica, hiponatremia, hipercloremia e hiperpotasemia por la incapacidad renal para excretar agua, electrolitos y ácidos libres. La hiperpotasemia aumenta la excitabilidad del músculo esquelético y cardíaco, por lo cual pueden aparecer arritmias graves como la fibrilación ventricular. Se sugiere niveles de potasio inferiores a 5,5 mEq/L como criterio de aceptación para el trasplante. La hipermagnesemia puede acompañar a la hiperpotasemia y producir debilidad muscular, insuficiencia respiratoria, bradicardia, hipotensión y bloqueos cardíacos.

Por otra parte, la acidosis potencia el bloqueo neuromuscular inducido por los relajantes musculares usados para el mantenimiento de la anestesia. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son el tratamiento definitivo de estas alteraciones.

Es importante realizar la indicación de estos procedimientos, entre 6 y 24 horas previas al trasplante, además de verificar la corrección electrolítica mediante ionograma y gasometría.

Sistema Endocrino

El sistema endocrino también puede afectarse ya que la disminución del filtrado glomerular provoca la caída en la excreción de fosfatos, y con esta la disminución de la absorción de calcio por el tracto gastrointestinal y deficiencias de vitamina D, situación que genera hiperactividad de la glándula paratiroides en el intento por mantener los niveles de calcio.

El hiperparatiroidismo deriva en osteomalacia, osteoesclerosis, osteítis fibrosa quística culminando en la entidad clínica conocida como osteodistrofia renal o urémica. Esta desmineralización ósea predispone al paciente a sufrir fracturas patológicas por lo que debe tenerse mucho cuidado con la posición que adopta el paciente para la anestesia y durante la cirugía.

La tolerancia anormal a la glucosa es frecuente por el efecto de resistencia periférica a la insulina, siendo la diabetes mellitus tipo 2 la causa más común de la enfermedad renal en etapa terminal. Es común identificar mayores concentraciones circulantes de proteínas y polipéptidos normalmente degradados de los riñones, entre ellos hormona paratiroidea, insulina, glucagón, hormona del crecimiento, hormona luteinizante y prolactina.

Sistema Gastrointestinal

En el sistema gastrointestinal, la uremia se relaciona con anorexia, náusea, vómito e íleo adinámico. La hipersecreción de ácido gástrico incrementa la incidencia de ulceración péptica y hemorragia gastrointestinal, lo que ocurre en un 10 a 30 % de los pacientes.

El vaciado gástrico retrasado secundario a neuropatía autónoma puede predisponer a los enfermos a aspiración perioperatoria, por lo que se recomienda , un período de ayuno de 6 horas como mínimo antes de la cirugía y ser medicado con antihistamínicos e inhibidores de la bomba de protones para evitar la posibilidad del síndrome de aspiración ácida pulmonar que se asocia a una alta mortalidad.

Mediante electrogastrografía se detecta el deterioro de la actividad mioeléctrica gástrica cuando la nefropatía terminal es sintomática, en comparación con personas con función renal normal.

Las personas con ERC terminal tienen una mayor incidencia de hepatitis B y C, a menudo con disfunción hepática relacionada.

Sistema Neurológico

A nivel neurológico se incluyen manifestaciones de encefalopatía urémica como asterixis, letargo, confusión, convulsiones y coma y los síntomas suelen correlacionarse con el grado de hiperazoemia. Las neuropatías autonómicas y periféricas son frecuentes

en pacientes con ERCA. Las neuropatías periféricas son casi siempre sensitivas y afectan a la parte distal de las extremidades inferiores.

Evaluación anestésica del receptor de TR

Durante la valoración preoperatoria y debido a los efectos sistémicos de la ERC nos obliga a realizar una valoración detallada del paciente.

Se explicará con detalle el procedimiento y técnica anestésica propuesta, los riesgos y beneficios; dándole a firmar el consentimiento informado al paciente. Los puntos a tener en cuenta son los siguientes:

- ✓ Edad: actualmente encontramos enfermos de edad avanzada, por lo tanto, mayor prevalencia de enfermedades y mayor riesgo anestésico-quirúrgico.
- ✓ Alergias y/o intolerancias medicamentosas o alimentarias.
- ✓ Clasificación y etiología de la NT, así como tiempo de evolución, tratamientos empleados, terapia sustitutiva y complicaciones. Enfermedades concomitantes, tiempo de evolución y tratamiento habitual.
- ✓ El peso «seco» del paciente expresado en kilogramos. Se deben calcular índice de masa corporal (IMC) y superficie corporal (SC) con base en el peso seco. La pérdida de 2 kg de peso en la hemodiálisis sugiere depleción significativa del volumen intravascular y pone en riesgo al paciente de sufrir hipotensión significativa en el momento de la inducción anestésica. Después de la hemodiálisis, es importante verificar el estado del volumen neto del paciente, además de los valores finales del hematocrito, los electrolitos, el bicarbonato y si existe algún efecto residual de la heparina
- ✓ Mencionar la presencia o no de diuresis residual. El sitio y estado de los accesos vasculares para hemodiálisis y catéter peritoneal en el caso de diálisis. Hacer mención del último evento dialítico, así como de los controles analíticos correspondientes.
- ✓ Valoración integral de la vía aérea: con especial énfasis en aquellos casos que ameriten equipo no convencional para el abordaje de la misma.

- ✓ Signos vitales al momento de la visita preanestésica.
- ✓ Riesgo cardiovascular. La enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal van asociadas y pueden llevar una evolución similar. Muchos enfermos tienen hipertensión arterial sistémica (tratada) y cardiopatía hipertensiva (hipertrófica). Se hará una evaluación especial a los enfermos con las siguientes características: enfermos de edad igual o mayor a 60 años, diabetes mellitus, anemia normocítica, normocrómica por deficiencia de eritropoyetina (EPO), antecedentes de enfermedad coronaria, neumopatía ya sea con patrón obstructivo, restrictivo o mixto, edema agudo pulmonar, varios factores de riesgo cardiovascular asociados (hipertensión arterial sistémica, cardiomiopatía urémica primaria y secundaria por hipervolemia, pericarditis urémica, disritmias por hiperkalemia, dislipidemia, diabetes, tabaquismo, obesidad, sedentarismo, estrés). Las pruebas realizadas a este grupo de pacientes serán: ecocardiograma, prueba de esfuerzo isotópica, así como ultrasonido dopplercarotídeo y pruebas funcionales respiratorias si antecedentes de enfermedad obstructiva o restrictiva crónica.
- ✓ En este período debe optimizarse el tratamiento de base del paciente, que incluye el relacionado con todas las enfermedades asociadas. No se suspenden los hipotensores, en el caso de los pacientes que utilizan IECA de manera prolongada como tratamiento antihipertensivo, tienen una alta probabilidad de desarrollar hipotensión asociada a la anestesia cuando los mismos se mantienen hasta el día de la cirugía, por lo tanto, es altamente recomendable suspender el uso de los mismos el día de la cirugía, especialmente en pacientes que pueden estar hipovolémicos o en aquellos en los cuales se espera una pérdida importante de líquidos en el transoperatorio. Además, también producen niveles séricos de renina muy altos, lo que trae como consecuencia una disminución importante del flujo sanguíneo renal y la aparición de necrosis tubular aguda en el período postoperatorio, en algunos pacientes con alto riesgo se recomienda el empleo de betabloqueadores como protector miocárdico para disminuir la incidencia de eventos cardíacos perioperatorios, terapia que debe iniciarse en cuanto se incluya al paciente en la lista de trasplante.

De igual forma mantenemos los diuréticos, vasodilatadores coronarios y anti tiroideos. En la mañana de la cirugía, debe medirse la glucemia e iniciarse el tratamiento con insulina antes de la intervención si la hiperglucemia es importante, utilizando las mediciones seriadas de la glucemia pertinentes en el perioperatorio. Igual que en todas las cirugías, los medicamentos antihiper glucémicos administrados deben suspenderse la mañana de la cirugía en diabéticos no insulino dependientes.

- ✓ Los pacientes que tienen como comorbilidad una enfermedad de las arterias coronarias (múltiples vasos, tronco de la coronaria izquierda o descendente anterior izquierda), no se les debe negar el beneficio potencial de revascularización miocárdica antes de ser incluidos en la lista de trasplante, pues en todas las categorías de función renal, los estudios observacionales indican que los pacientes con nefropatía terminal y enfermedad multivasos sometidos a revascularización tienen mayor supervivencia que los pacientes que reciben tratamiento médico.
- ✓ Deberá contar con angiogramía aorto ilíaca ya que permite conocer el grado de arteriopatía a este nivel y da una referencia del estado de otras arterias.
 - ✓ Se determinará con base en la historia clínica, las pruebas de laboratorio y las valoraciones por los distintos servicios el estado físico del paciente con base en la Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) así como el Riesgo Biológico con sus distintas escalas de clasificaciones: Goldman, riesgo anestésico-quirúrgico, riesgo trombotico, estadio K/DOQI; así como escalas de MELD y Child en caso de ser paciente con enfermedad hepática agregada.
 - ✓ Solicitará disponibilidad de hemoderivados para el día de la cirugía de acuerdo a las características de cada paciente. Existe controversia respecto a las cifras mínimas de hemoglobina requeridas para ingresar un paciente a cirugía de TR, debido a que, por un lado, las transfusiones están relacionadas con un aumento en la sensibilización al antígeno leucocitario humano (HLA), incrementando con ello el riesgo de rechazo; por otro lado, se ha comprobado que con cifras de hemoglobina menores a 7 g/dL disminuye la viabilidad del injerto debido al pobre aporte de oxígeno tisular.

En caso de cifras de hemoglobina menores a 8 g/dL se indicará la transfusión de concentrados eritrocitarios para alcanzar como mínimo esta cifra.

- ✓ A partir de una cifra de potasio de 5.5 mmol/L, con o sin cambios electrocardiográficos, se valorará la diálisis o hemodiálisis del paciente.
- ✓ Los pacientes que se encuentren estable pueden ser premedicados con benzodiazepinas o un opioide, en caso necesario, la profilaxis por aspiración con un bloqueador H₂ o un inhibidor de la bomba de protones puede estar indicada en personas con náusea, vómito o sangrado gastrointestinal, metoclopramida 10 mg por vía oral o intravenosa puede ser de utilidad para acelerar el vaciado gástrico y reducir el riesgo de aspiración. El paciente además llevará indicada la profilaxis antibiótica y la medicación inmunosupresora. Se administrará al comienzo de la intervención, teniendo en cuenta las normas de administración en cuanto a diluciones y tiempo de administración, así como los efectos secundarios.

Manejo intraoperatorio del receptor de TR

En el TR se puede usar tanto la anestesia total intravenosa como la balanceada, sin diferencias importantes con uno u otro método. En nuestro centro utilizamos la anestesia general orotraqueal, combinando un opioide (fentanyl) con un anestésico volátil (isoflurane) permitiéndonos un mejor control hemodinámico, excelente relajación muscular y una profundidad anestésica predecible. Habitualmente no utilizamos la anestesia regional combinada con la anestesia general, específicamente la vía epidural, a pesar de las ventajas que nos proporciona pero tiene inconvenientes, falta de confort del paciente, hipotensión con los peligros que la misma conlleva para el injerto y posibilidad de provocar una sobrecarga de volumen ante la necesidad de un relleno vascular que contrarreste los efectos hemodinámicos provocados por la realización del bloqueo simpático y en estos pacientes la disfunción plaquetaria puede estar presente.

De acuerdo al deterioro de la función renal valoramos los efectos de los anestésicos en estos pacientes, la mayor parte de los fármacos empleados durante la anestesia dependen por lo menos en parte de la excreción renal para su eliminación. En presencia de afectación renal, pueden requerirse modificaciones posológicas para prevenir la acumulación del fármaco o sus metabolitos activos, así mismo los efectos sistémicos de la lesión renal pueden potenciar las acciones farmacológicas de muchos de estos anestésicos, por lo tanto pueden ser el resultado de una menor unión a proteínas del fármaco, mayor penetración encefálica debido a cierta brecha en la barrera hematoencefálica o un efecto sinérgico con las toxinas en la enfermedad renal.

Los fármacos intravenosos, de los más usados, el propofol y etomidato, en ellos la farmacocinética se afecta en grado mínimo por la alteración de la función renal. El propofol puede ser empleado tanto en la inducción como para el mantenimiento, inclusive su uso en TCI (Target Controlled Infusión).

En el caso del etomidato la disminución de la unión a proteínas en pacientes con hipoalbuminemia puede promover sus efectos farmacológicos. Es un agente seguro por su escaso efecto cardiodepresor.

Los barbitúricos muestran una mayor sensibilidad durante la inducción, a pesar de que los perfiles farmacocinéticos parecen no presentar cambios. El mecanismo es al parecer un incremento del barbitúrico que circula con libertad como resultado de la menor unión a proteínas. La acidosis también puede favorecer una entrada más rápida de estos fármacos al encéfalo al incrementar la fracción no ionizada del fármaco.

La ketamina se modifica en forma mínima por la enfermedad renal. Algunos metabolitos hepáticos activos dependen de la excreción renal y pueden acumularse con la ERC. Los benzodiazepinas sufren metabolismo hepático y conjugación antes de su eliminación por la orina. Debido a que la mayoría está unida a las proteínas puede observarse un aumento de la sensibilidad en pacientes con hipoalbuminemia. El midazolam puede usarse con precaución.

La mayor parte de los opioides administrados en el manejo anestésico (morfina, meperidina, fentanilo, sufentanilo y alfentanilo) se inactiva en el hígado, algunos de estos metabolitos se liberan en la orina. La farmacocinética del remifentanilo no se ve alterada por la función renal debido al hidrolisis de éster rápida en la sangre. La acumulación de metabolitos de morfina (morfina 6 glucoronido) y meperidina (normeperidina) prolonga la depresión respiratoria en estos pacientes por lo que no es recomendable su uso.

Los anticolinérgicos para premedicación, atropina y glicopirrolato pueden administrarse de forma segura. Sin embargo, debido a que un 50% de estos fármacos y sus metabolitos activos se excreta en la orina, es posible su acumulación con dosis repetidas.

Los anestésicos volátiles son ideales para los pacientes con enfermedad renal debido a la falta de dependencia de los riñones para la eliminación, capacidad para controlar la presión arterial y efectos mínimos sobre el flujo sanguíneo renal. Algunos evitan el uso del sevoflurano (con flujos de gas ≤ 2 L/min).

Con los relajantes musculares la succinilcolina puede emplearse con seguridad, en ausencia de hiperpotasemia al momento de la inducción, por la posibilidad de producirla o agravarla.

De los relajantes musculares no despolarizantes el cisatracurio y atracurio se degradan por hidrolisis estérica en plasma y eliminación no enzimática de Hofmann. Estos fármacos son de elección para los pacientes con enfermedad renal incluso en situaciones clínicas en que no se cuente con la vigilancia de la función neuromuscular.

La eliminación del vecuronio es hepática y un 20% se pierde por la orina y puede prolongarse su efecto en pacientes con enfermedad renal. El rocuronio también tiene eliminación hepática. Ambos fármacos pueden usarse teniendo en cuenta lo mencionado.

El pancuronio depende de la excreción renal (60 a 90%). Aunque se metaboliza en el hígado en intermedios menos activos, su vida media de eliminación aun depende en particular de la excreción renal.

Los fármacos de reversión del bloqueo neuromuscular, edrofonio, piridostigmina y neostigmina, la excreción renal es la principal vía de eliminación, por tanto debemos tener en cuenta que sus efectos se prolongan en estos pacientes.

Resumiendo, en nuestra institución utilizamos para la inducción el propofol (1-2mg/kg), opioide, fentanilo (3-5 µg/ kg), lidocaína 1% (1 mg/kg) para atenuar la respuesta hipertensiva a la instrumentación e intubación de las vías aéreas y para lograr la relajación muscular, el relajante de elección, el atracurio (0,3-0,5 mg/kg) es de preferencia en nuestro medio al no constar con monitorización de la función neuromuscular y como alternativa, vecuronio(0.1mg/kg).

Los pacientes con náusea, vómito o sangrado gastrointestinal lo sometemos a inducción de secuencia rápida, utilizando succinilcolina (1,5 mg/kg) en ausencia de hiperpotasemia sino usamos como elección el rocuronio (0.9 mg/kg). La neostigmina (0.08 mg/kg) es la droga anticolinesterásica que utilizamos para la reversión del bloqueo neuromuscular residual.

Tenemos en cuenta la dosis de los fármacos en la inducción reducirlas en pacientes débiles o bien en individuos sometidos en fechas recientes de la hemodiálisis (debido a la hipovolemia relativa inmediatamente después de la misma).

La incidencia de intubación difícil puede ser alta y debemos contar con dispositivos para tener alternativas para el manejo de la vía aérea.

En los pacientes crónicos renales la prevalencia de coronariopatía es elevada, por tanto, debe controlarse la frecuencia cardíaca y la tensión arterial en respuesta a la laringoscopia y la intubación, con el objetivo de minimizar la posibilidad de isquemia miocárdica. Con este fin se aplica además anestesia tópica en orofaringe y laringe con

lidocaína al 10 %. En algunos pacientes empleamos betabloqueadores de acción ultracorta como el esmolol, si presentan adecuada función ventricular.

La monitorización la realizamos invasiva y no invasiva: estetoscopio precordial, EKG de seis derivaciones (DII y V5 más análisis del ST), oximetría de pulso, presión arterial no invasiva (que será sustituida por la presión arterial invasiva una vez canulada la arteria radial preferiblemente), hemodinámica estándar con presión arterial invasiva y presión venosa central, respiratoria estándar con análisis de gases anestésicos, porcentaje de oxígeno , capnografía, control continuo de temperatura y índice biespectral (BIS) . Además, gasto urinario, control de la glicemia, electrolitos y gases arteriales.

Es imprescindible (siempre) una vía central para asegurar la hidratación adecuada, al tiempo que se evita una sobrecarga de líquidos , en especial en pacientes con alteración del estado cardiaco ,si es posible será periférica, basilica o cefálica, y si estos accesos no son posibles o no llegan a ser centrales (distancia, onda, etc.) se cateterizará la vena yugular interna derecha o subclavia derecha (o si fuera necesario vía yugular externa derecha, a pesar del índice de mal posición del extremo distal).

En el quirófano es ideal la utilización de un ecógrafo y del material adecuado para facilitar la inserción de estos catéteres de forma estéril y ecoguiada por la dificultad frecuente de conseguir accesos venosos y arteriales en estos enfermos. La vía central es importante garantizarla antes de comenzar la intervención. Además, una vía periférica (muchas veces mejor dos) con un calibre suficiente (como mínimo 14 G o 16 G) para administrar cristaloides y coloides, si está indicado, transfundir hemoderivados con la velocidad de infusión necesaria. Estos accesos se requieren durante los primeros días después del trasplante para la administración de diversas infusiones.

Por el estado del enfermo y la intervención realizamos la canulación de una vía arterial (radial, cubital, humeral o femoral contralateral al injerto). En enfermos sin comorbilidad sería aceptable no monitorizar la presión arterial invasiva, siempre que tengamos una vía central monitorizada que nos permita hacer las analíticas y estimar la volemia.

La mayoría son portadores de fistula arteriovenosas, por lo que no realizamos ninguna canulación ni monitoreo en el miembro donde se localiza la fístula, por el riesgo de trombosis. Estos pacientes pueden presentar trombosis de venas centrales secundaria a cateterizaciones anteriores. Pueden ser portadores de un catéter central de diálisis, el cual evitamos su uso en la medida de lo posible.

Todos los pacientes cursarán con monitoreo continuo de la presión venosa central (PVC) a través del acceso venoso central. La presión venosa central (PVC) nos permite conocer el estado de la volemia y conducir la hidratación de manera que logremos valores entre 10 y 15 mmHg en el momento del despinzamiento de los vasos ilíacos, para optimizar el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal. Tengamos en cuenta que no siempre aparece diuresis inmediata con la reperfusión del órgano; se logra en el 90 % de los trasplantados de donante vivo y entre 40 y 70 % de los que reciben un riñón de DF.

En aquellos pacientes con riesgo cardiovascular donde el manejo hemodinámico puede ser complejo contamos en nuestro medio con el sistema PICCO (termodilución transpulmonar) que se basa en la determinación del gasto cardíaco por análisis del contorno del pulso, aportándonos parámetros que nos ofrecen información sobre el estado de la precarga (monitorización volumétrica), el agua extravascular pulmonar, la contractibilidad cardíaca y la postcarga. Este método no requiere cateterismo de la arteria pulmonar utilizando el acceso central y un catéter arterial equipado con un termistor que se coloca en la arteria femoral, teniendo como inconveniente el mal estado de las arterias femorales en estos pacientes, lo cual puede ser difícil su colocación. Si decidimos utilizar esta técnica de monitoreo, nos guiaremos por lo siguiente: PAPM (< 20 mmHg), PCP (8-12 mmHg), IC (2.5-4 L/min/m²), IRVS (1,800-2,000 dyn/seg/cm²/m²), IVS (25-45 mL/lat/m²) y VVS (10-12%), que son mediciones más precisas y objetivas que la propia PVC, con fines de estimar la volemia y el estado hemodinámico global del paciente.

El mantenimiento anestésico normalmente utilizamos una combinación de anestésicos intravenosos e inhalados. La dosis de los anestésicos inhalados volátiles se ajusta

hasta el nivel de estimulación quirúrgica, que varía en cada fase del procedimiento. El desflurano y el isoflurano no son nefrotóxicos y, aunque el sevoflurano puede tener estos efectos por sus metabolitos compuesto A e ion fluoruro, no se han demostrado efectos nocivos en la función renal en pacientes con enfermedad renal. En nuestro medio utilizamos isoflurano en la mayoría de nuestros pacientes por ser el de mayor disponibilidad.

Podemos recurrir a la anestesia intravenosa total con fentanilo (2-2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$), propofol (nunca dosis superiores a 8 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$) y ketamina (10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), esta última protege al paciente del deterioro hemodinámico durante la reperfusión. Es muy útil en diabéticos de largos años de evolución, pacientes insuficientes cardíacos y con fracción de eyección comprometida, además de proporcionar analgesia posoperatoria.

Durante el procedimiento quirúrgico el anesthesiólogo deberá estar atento a cada momento de la cirugía. Durante la incisión y disección inicial, se aumenta la estimulación quirúrgica y las respuestas hemodinámicas pueden ser exageradas en algunos casos. La analgesia adecuada, su profundidad y la relajación muscular deben ajustarse adecuadamente en función del efecto. Puede administrarse heparina antes de pinzar los vasos.

Durante las anastomosis de los vasos renales debe iniciarse la expansión del volumen intravascular con solución salina normal, se administra furosemida (dosis de 1-3 mg/kg , fraccionado en dos dosis; la primera 15-20 minutos antes de la reperfusión y la segunda 15-20 minutos después de la reperfusión) y manitol (0.5-1 g/kg 30-35 minutos antes de la reperfusión), para estimular la diuresis. Si se asocian ambos diuréticos se reducen las dosis, 1-2 mg/kg de furosemida y 0.25-0.5 g/kg de manitol. El manitol, junto con la reposición correspondiente del volumen intravascular, disminuye la probabilidad de necrosis tubular aguda en el trasplante renal.

La expansión adecuada del volumen intravascular con cristaloides o coloides aumenta el flujo sanguíneo renal, lo que mejora la funcionalidad inmediata del injerto. Las soluciones salinas isotónicas son la primera elección en el manejo de los líquidos en

estos pacientes ya que se distribuyen rápidamente en el espacio intravascular y no tienen efectos nefrotóxicos.

Existe un consenso general de que la solución salina es el cristalóide ideal en estos casos pues evita el riesgo de hiperpotasemia asociada a los líquidos que contienen potasio como el Ringer lactato, sin embargo, las evidencias actuales sugieren que la solución salina produce una mayor cantidad de complicaciones que las soluciones más balanceadas desde el punto de vista electrolítico.

En el momento de retirar las pinzas vasculares puede ser necesario aumentar la expansión del volumen intravascular para estabilizar la situación hemodinámica. En casos aislados, la retirada de las pinzas vasculares puede asociarse a una hemorragia aguda que requiere aumentar la reposición de volumen.

La hipotensión que sigue a la reperfusión provocará la hipoperfusión del injerto, a la vez que puede precipitar la lesión renal producida por la isquemia y contribuir a la trombosis vascular del injerto. El descenso apropiado de la profundidad de la anestesia volátil y la expansión de volumen mantendrán la presión de perfusión renal en el nivel adecuado en la mayoría de los casos. Si se presenta hipotensión, normalmente se evita usar vasopresores adrenérgicos por sus efectos vasoconstrictores renales. La hipotensión que no responde a la expansión de volumen puede necesitar otras maniobras que aumenten el gasto cardíaco, en especial en pacientes de alto riesgo.

La monitorización hemodinámica invasiva tiene un gran valor en esta situación. El bloqueo neuromuscular debe mantenerse hasta que se haya cerrado la fascia, para prevenir que un esfuerzo o la tos puedan alterar la posición del injerto o las conexiones vasculares.

Es frecuente en los casos de urgencia, se produzcan respuestas hemodinámicas exageradas, en especial en pacientes con hipertensión mal controlada. En estos casos, es útil ajustar la dosis de fármacos de acción corta que atenúen esas respuestas, en especial en pacientes con riesgo de afecciones cardíacas. La misma debe ser tratada inmediatamente, pero teniendo cuidado de no producir hipotensión.

Si el paciente no resolviera con el aumento de la profundidad anestésica y la terapia antihipertensiva se hiciera necesaria, existen a nuestra disposición varias drogas antihipertensivas de cierta duración, la nitroglicerina, es la droga de primera línea para la mayoría de los anesthesiólogos, sin embargo existen evidencias de que un rápido control de la tensión arterial puede producir una disminución del flujo sanguíneo esplácnico y por lo tanto producir un aumento en la morbi-mortalidad en estos pacientes.

La recuperación de la anestesia puede retrasarse en los pacientes con nefropatía terminal, que además tienen una respuesta exagerada a opioides y sedantes. La extubación traqueal debe tener lugar cuando el paciente muestre que es capaz de proteger sus vías respiratorias, ya que los trasplantados renales tienen riesgo de aspiración del contenido gástrico tras la cirugía.

De acuerdo a las características fisiopatológicas para la prevención de las complicaciones perioperatoria incluyen cuatro condiciones importantes a tener en cuenta: hiperkalemia, acidosis metabólica, hipertensión y azotemia. La hiperkalemia representa el trastorno iónico mas importante a corregir en los tratamientos de urgencia por lo tanto expondremos su definición y tratamiento.

Se define a la hiperkalemia como la elevación de las concentraciones séricas por encima de 5.5 mEq/L y la clasificación en tres grados:

- ✓ Leve: con concentraciones sérica entre 5.5 y 6 mEq/L
- ✓ Moderada: Que equivaldría a niveles entre 6.0 y 8.0 mEq/L
- ✓ Severa: con valores por encima de 8.0 mEq/L

Las concentraciones séricas de potasio pueden reducirse con las siguientes medidas:

- ✓ Administración intraoperatoria de solución polarizante: dextrosa al 10% 50 cc/h (5g/h de dextrosa) y por cada 5 g/h de dextrosa 1 unidad de insulina/h.
- ✓ Bicarbonato de sodio 1meq/k/h.
- ✓ Cloruro de Calcio 10% (1g), antagoniza directamente los efectos del potasio en el tejido de conducción cardiaco.

- ✓ Hiperventilar (el K⁺ disminuye 0.3 y 0.6 mEq/l por cada 10 mmHg que disminuya la presión arterial de CO₂).
- ✓ Salbutamol 2,5 mg inhalado, induce la captación de K⁺
- ✓ Furosemida 20-40mg IV, aumenta la entrega de Na⁺ al conducto colector cortical.

Control posoperatorio del receptor de TR

Después la extubación traqueal, el receptor de un TR requiere una vigilancia estricta en la unidad de recuperación posanestesia. Es importante vigilar atentamente la diuresis en el período inicial del posoperatorio. El descenso agudo de esta debe poner en marcha una evaluación rápida de la etiología y el tratamiento adecuado. Las causas prerrenales se tratarán con reposición de volumen intravascular intensiva. En algunos casos, puede ser necesaria la monitorización hemodinámica invasiva. Las causas posrenales debidas a problemas técnicos con la anastomosis ureteral pueden requerir la revisión de la cirugía.

El control del dolor en el postoperatorio se consigue habitualmente con opioides sintéticos sin metabolitos activos. El dolor después de un TR es muy variable, y en algunos pacientes puede ser intenso y difícil de tratar. Algunos centros practican en receptores de trasplante, el bloqueo complementario en el plano abdominal transversal antes de la incisión mejorando las puntuaciones de dolor en el posoperatorio y disminuyendo las necesidades de opioides.

Las complicaciones posoperatorias comprenden trombosis vasculares, hematomas de la herida, insuficiencia renal aguda, fallo del injerto, hiperpotasemia, acidosis metabólica, sobrecarga de volumen, necrosis tubular aguda y complicaciones cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, arritmias, miocardiopatías e insuficiencia cardíaca. Los pacientes de alto riesgo con enfermedad cardíaca y pulmonar avanzada pueden requerir otra monitorización en el postoperatorio en la UCI.

Estas complicaciones son factores de mal pronóstico en la evolución futura del trasplante, la misma se asocia a una disminución del 20 -40 % de supervivencia del injerto,

por tanto, la atención del anestesiólogo debe centrarse en intentar alcanzar una perfusión óptima y prevenir los factores (hemodinámicos, metabólicos, e inclusive, si fuera posible aquellos derivados de la técnica quirúrgica) que favorezcan el desarrollo de cualquier lesión durante el proceso de isquemia –reperfusión.

Conclusiones

El adecuado manejo perioperatorio del TR que incluya el conocimiento de las comorbilidades que presentan estos enfermos y una prevención y tratamiento eficaz de las complicaciones que se puedan presentar, forma parte importante de la cadena de acontecimientos que han sustentado el desarrollo de este proceder, propiciando que el mismo se pueda ampliar cada vez más su margen terapéutico incorporando pacientes con mayor edad y situación clínica con más deterioro.

El trabajo en equipo y modificar ciertas acciones de acuerdo a las características de cada paciente y a favor del injerto, es donde radica el verdadero éxito de cada trasplante.

Referencias Bibliográficas

1. González-Bedat MC, Rosa-Diez G, Ferreiro A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefrología Latinoamericana* [Internet]. Enero de 2017 [citado 14 de septiembre de 2019]; 14(1):12-21. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2444903216300051>
2. Barón AM, García-Peña ÁA, García PK, Salazar E, Blanco CA, Betancur MC, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes postrasplante renal. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. Enero de 2018 [citado 14 de septiembre de 2019]; 25(1):13-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com>.

3. Herrera R, Almaguer M, Chipi J, Pérez-Oliva J, Landrove O y Marmol A. Prevalence and incidence of chronic kidney disease in Cuba. *Clinical Nephrology*. 2019. DOI 10.5414/CNP92S111
4. Mármol A, Enamorado A, Hidalgo O, Gutiérrez F, Leyva C, Borroto G, Valdivia J, Florín J, Hernández M, Curbelo L, Matos A, Serra J, Chang A. Trasplante renal con donante cadáver, 2015-2018, Cuba. *Rev Mexicana de Tx* 2019; 8 (supl 1). S 171. ISSN: 2007-6800. www.medigraphic.org.mx
5. Mármol A, Valdivia J y Enamorado A. Prevención de la Nefropatía crónica del trasplante renal. Libro. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela 2018 .pp. 257-82. ISBN: 978-959-7243-49-6.
6. Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Resultados del programa de trasplante renal con donante fallecido en Cuba, 1970-2011. Libro *Trasplante Renal con donante fallecido, estrategias para su desarrollo 2013*, Editorial CIMEQ. Capítulo 35.p. 625-640. ISBN: 978-959-238-151-3.
8. Pandit RA, Kapil G, et al. Management of potential organ donor. *Indian Journal of critical Care Medicine*. 2017; 21. 4.
9. Xia VW, Braunfeld M. Anesthesia management of organ donors. *Anesthesiology Clin*. 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2017.04.003>.
10. Mundt HM, Yard BA, et al. Optimized donor management and organ preservation before kidney transplantation. *Transplant International*. 2016; 29:974-984.
11. Escudero D, Otero J. Medicina intensiva y donación de órganos. ¿Explorando las últimas fronteras? *Med Intensiva*. 2015; 39:373-381. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.01.008>.

12. Villegas AF, Gracida JC, Castellanos OA, Rangel MM. Anestesia para trasplante renal: experiencia de 20 años. *RevMexAnest.* 2012; 35: 167-173. 10.
13. Fernández JO, Vásquez PI, Villegas F, Castellanos A. Evaluación hemodinámica de dos agentes anestésicos inhalatorios para cirugía de trasplante renal. *RevMexAnest.* 2015; 38-S1: S293-S296.
14. Goicoechea MA, Gorostidi M, Marín R. Guías SEN: Riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología.* 2004; 24: 27-34.
15. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 266.
16. Andrews PA. Renal transplantation. Clinical review. *BMJ.* 2002; 324: 530-534
17. Beltrán JJ, Monsalve C. Protocol intraoperatori d' Anestèsia en Trasplantament Renal. *Hospital Universitari Clínic Barcelona.* 2010; 1-8.
18. OPTN/SRTR 2011 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1998-2011.
19. Bellomo R: Acute renal failure .*Semin Respir Crit Care. Med* 2011.32:639.
20. KM, Morgan DRJ: Meta –analysis of N-acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. *AM j Kidney Dis* 2009, 53:33.
21. Hollmen M: Diagnostic test for early detection of acute kidney injury .*Expert Rev Mol Diagn* 2011;11:553.
22. Rodríguez Carretero I, Luis Navarro JC, Garcia Torrado F, Vaz Calderon MA, Bartomeu Cornejo M Lopez Romero JI .Optimizacion de la precarga en el trasplante renal y novedades en sueroterapia. En Pérez Bernal J. Actualizaciones en trasplante 2008. Sevilla Hospitales Universitarios Virgen del Rocio:2008 :226-29.

25. Hadimioglu N, Ertug Z et al. A Randomized study comparing combined spinal epidural or general anesthesia for renal transplant surgery. *Transplant Proc* 2005 Jun; 37 (5): 2020-2
26. Sarinkapoor H, Kaur R and Kaur h .Anesthesia for renal transplant surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:1354-1367.
27. Vanholder R, MazzyZ, Argiles A. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:1048-56.
28. De Gasperi A, Narcisi S, Mazza E, Bettinelli L, Pavani M, Perrone L, et al. Perioperative fluid management in kidney transplantation: is volume overload still mandatory for graft function? *Transplant Proc*. 2006; 38:807-9.
29. Ricaurte L, Vargas J, Lozano E, Diaz L. Anesthesia and kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013; 45(4):1386-91.

LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y LOS MÉTODOS DE SUPLENCIA EN LAS PERSONAS MAYORES

Carlos Gutiérrez, Gutiérrez, Janete Treto Ramírez, Ernesto Delgado Almora, Daymiris Méndez Felipe, Sandra Arencibia Larin, Julio Valdivia Arencibia, Sayli Álvarez Díaz, Yodeisys Peñalver Veliz, Anay Jauma Rojo, Yanisbell Rodríguez Muñoz.

Introducción

Resulta oportuno expresar la convicción de que toda persona mayor (PM) puede ser dializado o trasplantado (si desea alguno de estos tratamientos) hasta que se demuestre lo contrario. La visión del nefrólogo ante una PM con una enfermedad renal crónica (ERC), debe ser integral, independientemente del estadio en que se encuentre, incluyendo no solo el trasplante renal (TR), motivo de este artículo, sino el dominio profundo de todos los cambios y factores asociados que ocurren con el envejecimiento, para poder enfrentar y ayudar, en todos los retos bio-psico-sociales que irá presentado nuestro paciente a lo largo de su vida. Atendiendo a esta visión trataremos de ampliar la temática a la PM situada en cualquiera de los estadios de ERC y no centrarnos solamente en el TR. Además, el paciente PM candidato a recibir un TR, ya ha transitado por todos los estadios anteriores, por lo que todo lo bueno y todo lo malo que se hizo repercutirá en los resultados del injerto.

El TR en las PM, puede conferir mayores beneficios que los métodos dialíticos en relación con la supervivencia y la calidad de vida, aunque existen dos aspectos que no se pueden olvidar, en primer lugar el hecho de que el efecto del envejecimiento sobre el paciente trasplantado representa un gran reto y en segundo lugar se debe tener en cuenta que muchas PM no se considera aptos para recibir un TR, es decir se trasplantan los que tengan un mejor estado integral, por lo tanto se quedarán en los métodos dialíticos, los pacientes con un mayor riesgo de mortalidad, todo lo cual debe tenerse en cuenta a la hora de las comparaciones estadísticas.

El número de pacientes PM trasplantados renales debe crecer continuamente, no solo por el envejecimiento poblacional sino por la mejoría de su supervivencia. El daño físico y cognitivo que ya tienen muchas PM pre trasplante, las enfermedades crónicas asociadas y las complicaciones asociadas con la inmunosupresión, pueden prolongar la recuperación post-quirúrgica, incrementar la complejidad de los cuidados post trasplante, así como dañar aún más la capacidad para su autocuidado.

Las PM trasplantadas no solo perciben la posibilidad de una mayor sobrevida, también se preocupan por las limitaciones post-trasplante, los efectos indeseables de los inmunosupresores y el posible retorno a diálisis si fallara el trasplante, aspectos todos que deben tenerse en cuenta.

El envejecimiento de la población es un fenómeno global que repercute también en el sector de la salud. En el momento actual, la proporción de los pacientes PM en los programas de tratamiento sustitutivo de la función renal (TSR) es considerable, estos tratamientos en el paciente geriátrico deben basarse en tratar de obtener una calidad de vida y una supervivencia razonable, que justifique los costos socioeconómicos elevados que generan. Los ancianos constituyen un grupo particular con sus propias características clínico- demográficas, y su tratamiento plantea una serie de consideraciones médicas, económicas y éticas.

En la Roma imperial el hombre era viejo a los 20 años y la mitad de la población moría a la edad de 27 años por causa de enfermedades infecciosas. En la Edad Media se consideraban como viejas a las personas de 25 años y hoy se es joven a los 50 años de edad. Se afirma que, a escala mundial, el siglo XX ha sido de crecimiento para la población y que el siglo XXI de su envejecimiento. Este problema se examinó por primera vez en la Asamblea General de las Naciones Unidas en 1948. En aquel momento no era tan evidente que la población mundial envejecería de forma tan impresionante, como sucedió en los decenios siguientes.

Se ha definido el envejecimiento de la población como el aumento progresivo de la proporción de personas de edad avanzada en una población determinada. La

repercusión del envejecimiento y las enfermedades que se le asocian sobre los sistemas de salud son evidentes. Los ancianos constituyen los mayores consumidores relativos y absolutos de servicios de salud y medicamentos en cualquier país, lo que determina una preocupación especial, aun en los países económicamente más poderosos.

En Cuba, la dinámica poblacional que ha venido presentándose en las últimas décadas, evidencia la aparición de un proceso de envejecimiento y las proyecciones de población revelan que para el año 2025 Cuba será el país más envejecido de la región. En 1899 en la Isla habitaban sólo 72 000 personas mayores de 60 años (1 por cada 22 personas de la totalidad de la población), en 1953: 400,000 (1 por cada 15) y actualmente esa cifra se ha incrementado a un total de 2 048 544 habitantes PM, lo que representa 18.3% de la población general. Los países más envejecidos de América Latina y el Caribe son Barbados, Uruguay y Cuba.

El envejecimiento poblacional trae aparejado un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Se supone que las PM entre 60 y 74 años, padecen al menos de una ECNT, entre 75 y 84 años sufren al menos dos y aquellos que sobrepasan los 85 años, sufren tres o más de estas entidades. La ERC en sus distintos estadios y etapas de evolución, así como sus principales causas, la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA), son de las enfermedades frecuentes en el paciente mayor de 60 años. A medida que la edad avanza, estas enfermedades se entremezclan y se complican, provocando una fragilidad biológica cada vez mayor.

La incidencia y prevalencia de ERC está en ascenso en los últimos años en nuestro país, sin embargo, este aumento no ha sido proporcional para todos los grupos de edad. La mayor prevalencia se encuentra en el grupo etario de 60-64 años y mayores de 65 años revelados por el Estudio Epidemiológico en la Comunidad de enfermedad renal crónica, enfermedad cardio cerebrovascular, HTA y DM. El estudio ISYS en la Isla de la Juventud, mostró una mayor prevalencia de los estadios 1, 2 y 3 de la ERC.

Las posibilidades de padecer una ERC aumentan en la medida que la persona envejece. Es difícil establecer si esta relación se da por la edad, por sí misma o por la asociación epidemiológica con otros factores de riesgo como la HTA y la DM. La edad avanzada condiciona una serie de cambios funcionales y estructurales en el organismo, y los riñones, como órganos vitales que son, no escapan de estas transformaciones.

El número de pacientes PM con ERC estadio 5, que precisan de TSR, aumenta progresivamente en todo el mundo. Años atrás, cuando comenzó a generalizarse el TSR, no se incluía a pacientes mayores de 60 años. Esto estuvo motivado por varios factores, como fueron la ausencia de experiencia con las técnicas de depuración extrarrenal y el alto índice de enfermedades asociadas en los pacientes con edad avanzada, aunque el factor limitante principal era la escasez de recursos técnicos y financieros. En los últimos años resulta paradójico comprobar que, son justamente estos segmentos de población, los que han crecido de forma imparable y predominan en las unidades de diálisis a nivel mundial. La mayor disponibilidad de recursos y la negativa a aceptar la edad avanzada como un criterio de exclusión del tratamiento sustitutivo han provocado este vuelco en la demografía de la población con ERC estadio 5 en hemodiálisis HD).

En España el segmento de edad mayor de 75 años mostró en el año 2011 una máxima incidencia de pacientes que iniciaron HD con 82.2%. La prevalencia en HD en este mismo año, fue de 2894 por millón de personas (pmp) para pacientes de 65 a 74 años y 2681 pmp para mayores de 75. Según el USRDS en EE. UU, en el año 2010, la mayor incidencia y prevalencia en HD fue de pacientes mayores de 75 años (1707 pmp y 5252.9 pmp respectivamente). La incidencia de PM en métodos dialíticos aumentó en Cuba, de 21.4% en el año 2001 a 41.8% en el año 2011.

La interrogante esencial de los nefrólogos sería ¿los pacientes mayores precisan una diálisis o un trasplante que resulte diferente a la de los más jóvenes?: La respuesta es afirmativa y la razón está en sus diferentes patrones de enfermedades asociadas y de mortalidad. Existen numerosas publicaciones que avalan el peor pronóstico de los pacientes de mayor edad en TSR, considerando la misma un marcador de riesgo de

mortalidad. A su vez, esto está influenciado por otros factores como las enfermedades asociadas, las complicaciones frecuentes, las peores respuestas al tratamiento y las condiciones socioeconómicas entre otras. La enfermedad cardiovascular (ECV) y las infecciones son generalmente las principales causas de mortalidad en los AM sometidos tanto a régimen dialítico como a un TR. El tema del acceso vascular también tiene sus particularidades en esta población, en sentido general resulta difícil lograr una fistula arteriovenosa (FAV) adecuada o una prótesis para HD, debido al árbol vascular dañado que presentan estos pacientes.

Por su parte el TR como tratamiento de la ERC estadio 5 en la PM también ha sufrido su evolución histórica. En la década de los años 1970, los pacientes de edad avanzada (a partir de los 45–50 años) eran considerados como un grupo de alto riesgo e incluso se contraindicaban para el TR, debido a los malos resultados obtenidos. Progresivamente, los resultados han ido mejorando, así como el límite de edad para considerar que un receptor era de edad avanzada, aceptándose a pacientes mayores de 55-60 años y en la actualidad a mayores de 65 o 70 años. Es bien conocido que el riesgo quirúrgico, cardiovascular y de infecciones es proporcional al aumento de la edad, sin embargo, la reactividad del sistema inmune se reduce. La supervivencia del paciente PM trasplantado renal es mayor que la del que continúa en métodos dialíticos, por lo que el implante de riñón se ha convertido en la mejor opción terapéutica, también para las edades avanzadas, siempre y cuando el paciente se encuentre verdaderamente apto para recibir esta modalidad de tratamiento.

Sin embargo, uno de los aspectos que más invita a la reflexión en el tema del anciano en TSR, es el hecho de que la inclusión de pacientes añosos puede ser muy subjetiva, dependiente del facultativo y del centro en el que se encuentre el paciente.

La selección del tratamiento de la PM con una ERC estadio 5 tiene particularidades que la diferencia de los pacientes más jóvenes y que se reflejarán a continuación de una manera general:

Métodos dialíticos

La adecuación de estos métodos resulta decisiva, para ello se tendrán en cuenta parámetros clínicos (sin olvidar la nutrición), de laboratorio y de calidad de vida. Olvidar o subestimar algunos de ellos solo contribuiría al incremento de los síntomas, de las enfermedades asociadas, de la mortalidad y del sufrimiento del enfermo y sus familiares.

Trasplante renal

Resulta muy importante generalizar en la mentalidad de todo el personal de salud, los pacientes y sus familiares que la edad no constituye una contraindicación para este proceder. Está demostrado que, en cualquier grupo etario, diabéticos o no diabéticos, los pacientes que pueden recibir un injerto renal evolucionan mejor. Si el trasplante se logra realizar precozmente, incluso si se puede hacer antes de que el paciente requiera diálisis, sería mucho mejor, no solo tiene ventajas para el enfermo, al evitarle una estancia en diálisis y posiblemente tener una mejor sobrevida del injerto y del paciente sino también para el sistema de salud, al abaratar los costos de atención. Por lo tanto, cada vez que recibamos un paciente de la tercera edad con una ERC, debemos tratar de establecer el grado de aptitud para recibir un trasplante y brindarle toda la información al enfermo y a sus familiares, para la obtención de un consentimiento informado cada vez que sea preciso. El estado cardiovascular, de las vías urinarias y psíquico, las enfermedades asociadas y la aceptación por parte del paciente y su familia, constituirán las principales barreras sin olvidar los prejuicios de los equipos de salud, que consideran muchas veces no aptos a las PM, sin una demostración científica del grado de aptitud.

Tratamiento médico (activo, paliativo, conservador)

No debe confundirse nunca con no tratamiento. Debe utilizarse en aquellos pacientes que se nieguen a recibir un método de suplencia, después de haber agotado todas las formas de persuasión o en los que tengan una contraindicación absoluta para recibir diálisis o trasplante, cuando al balancear posibles riesgos y beneficios, la balanza se

incline totalmente hacia las medidas conservadoras. Deben utilizarse todas las posibilidades de tratamiento higiénico y dietético, medicamentoso, soporte psicosocial al paciente y la familia, prevención y control de todos los factores de progresión y de agravamiento. Luchar porque el paciente tenga una evolución digna, con el mínimo de sufrimientos posibles.

En resumen, los posibles tratamientos de los pacientes PM con ERC en estadio 5 (FG < 15 ml/min) son:

- Métodos dialíticos: Diálisis peritoneal y hemodiálisis
- Trasplante renal
- Tratamiento médico (activo, paliativo, conservador)

Alteraciones estructurales del riñón por el envejecimiento

El aspecto macroscópico de la granulación y las depresiones de la superficie renal del riñón envejecido, son secundarios a la enfermedad arterial subyacente, dando lugar a la glomérulo- esclerosis, la atrofia tubular y la fibrosis intersticial. La fibrosis de las arterias interlobulares puede estar acelerada en la HTA y la DM.

El peso promedio del riñón va disminuyendo luego de la quinta década de la vida, así como el adelgazamiento del ribete cortical, lo que coincide con la disminución del número de glomérulos. Cerca de 10% de los glomérulos pueden ser globalmente escleróticos en los sujetos “normales” con menos de 40 años. Así mismo, la atrofia tubular y la fibrosis intersticial también pueden observarse en la inflamación crónica o la enfermedad vascular. Con el envejecimiento aumenta el número de divertículos que pueden desarrollarse en los túbulos distales, los que son precursores de los quistes renales simples presentes en la mitad de los sujetos mayores de 40 años, facilitando el crecimiento bacteriano y la mayor prevalencia de las infecciones renales en los ancianos.

Alteraciones funcionales del riñón por el envejecimiento

Función glomerular:

Siempre se ha sostenido que el índice de filtrado glomerular (IFG) comienza a declinar a razón de 1ml/min año después de la cuarta o quinta década de la vida, llegando a 65 ml/min a la edad de 90 años. Sin embargo, el estudio longitudinal de Baltimore sobre el envejecimiento de 254 sujetos “normales”, comprobó una declinación media del IFG de 0,75 ml/min/año y 36% de los individuos no mostró disminución del mismo. Pocos sujetos mostraron un aumento del IFG. Esta variabilidad indica que existen otros factores aparte del envejecimiento que pueden ser responsables del descenso de la función renal. Por ejemplo, la HTA o la hiperlipidemia, se asocian con una pérdida acelerada de esta, a medida que la edad aumenta. Su declinación con la edad, por sí misma, puede no ser clínicamente significativa, a menos que concomitantemente, exista una enfermedad aguda o crónica que comprometa la reserva de la función renal. En la actualidad, continúa la controversia acerca de si la disminución del IFG es una consecuencia del envejecimiento normal o resulta de las enfermedades asociadas.

El aclaramiento de creatinina (Cl Cr) resulta influenciado por el estado nutricional, la ingesta de proteínas y la masa muscular y por lo tanto no es una medida segura del IFG en los ancianos. La producción de creatinina declina gradualmente en proporción con la disminución de la masa muscular y del peso corporal que ocurren en el envejecimiento. Se ha observado además que en la PM. ante disminuciones moderadas del IFG, la secreción tubular de creatinina aumenta, por lo que no se modifica la creatinina plasmática y el Cl Cr hasta que la pérdida de la masa de nefronas es significativa.

El IFG verdadero, calculado por el aclaramiento de inulina en los ancianos sanos, aunque es significativamente más bajo que en los jóvenes, permanece dentro de los límites normales y se obtiene un valor menor cuando se determina mediante el cálculo con fórmulas matemáticas, en toda esta se asume que la edad es inversamente

proporcional al IFG. En la actualidad, se considera que el cálculo más seguro del IFG es mediante el aclaramiento de inulina o con radioisótopos.

En condiciones normales, la vasodilatación renal provoca un aumento importante del flujo sanguíneo y del IFG, lo que representa la reserva hemodinámica y funcional de los riñones. El aumento del flujo plasmático renal y del IFG en respuesta a la vasodilatación renal máxima, inducido por la infusión concurrente de aminoácidos y dopamina, se ve muy reducido en los ancianos “sanos”. La reducción de las reservas hemodinámicas y funcionales del riñón, puede comprometer la adaptación del órgano a la isquemia aguda y así puede aumentar la susceptibilidad al daño renal agudo en la población geriátrica.

Otras alteraciones funcionales

La alteración de la función tubular renal por el envejecimiento, se manifiesta de varias maneras. Existe una reducción de la excreción urinaria de sodio, el manejo del potasio se ve afectado negativamente, lo que explica la predisposición de los ancianos a la hiperpotasemia inducida por fármacos, debido a la atrofia tubular o a la lesión tubulointersticial, al hipoaldosteronismo hipo o normorreninémico y a la menor excreción de agua en la nefrona distal por deshidratación e hipovolemia. La capacidad del riñón para concentrar y diluir al máximo la orina también disminuye con la edad.

Otras de las mayores consecuencias del envejecimiento es la mayor susceptibilidad a la toxicidad farmacológica. Esto, en parte, se debe a la alteración de la farmacocinética debida a la declinación de la capacidad funcional del riñón y también de los otros órganos, y a la composición corporal (menor cantidad de agua y aumento de la grasa) por el envejecimiento.

La función endocrina también sufre cambios con la edad. El aumento de la prevalencia de la anemia con la disminución de la función renal, puede estar relacionado con la reducción de la producción de eritropoyetina (EPO) por el riñón, indicando una inhibición de la respuesta a la hemoglobina baja. Las mujeres ancianas con osteoporosis y Cl Cr bajo (menor 60 ml/min), tienen una menor absorción de calcio,

menor cantidad de calcitriol (25 dihidroxicolecalciferol) y un 25 hidroxicolecalciferol sérico normal, como expresión de una conversión disminuida por el envejecimiento renal.

El riñón es el sitio más importante para el aclaramiento de la insulina en la circulación sistémica, removiendo aproximadamente 50% de esta. En consecuencia, la declinación de la función renal en los ancianos provoca una reducción de su aclaramiento. Esto, en parte, está contrarrestado por la disminución de la tolerancia a la glucosa, debida a un defecto en la secreción y acción de la insulina en la vejez.

Por tales motivos la presencia de un IFG disminuido es muy común en las PM sanas asociado con el “efecto edad”. Sin embargo, se ha evidenciado que la progresión de la ERC en los ancianos sin proteinuria es lenta. En las personas de más de 6 décadas de vida existe más riesgo de mortalidad por otras causas, que para llegar a etapas avanzadas de la ERC y requerir un TSR.

Diálisis en la PM

Los estudios sobre la evolución clínica de los pacientes PM que ingresan a programas de diálisis crónica son escasos y la mayoría se han llevado a cabo en países desarrollados, con sistemas de salud y poblaciones que difieren mucho de lo que pueda estar sucediendo en Latinoamérica.

En la mayoría de estos reportes se observa que el tratamiento de diálisis crónica ofrece un beneficio de sobrevivencia medible en meses y algunas veces en años, pero también ocurre que la carga misma del tratamiento causa deterioro en la calidad de vida y las complicaciones derivadas de la terapia de reemplazo renal y las enfermedades asociadas son frecuentes.

El Registro ERA-EDTA publicó en su reporte anual de 2016 la expectativa de vida en Europa para la población general, en diálisis y trasplante, destacándose un significativo acortamiento de esta, para los pacientes de edad avanzada que son admitidos a diálisis.

¿Cuándo indicar diálisis?

La decisión de ingresar o no a programa de sustitución renal constituye un desafío en el manejo de la ERC en la PM. Aquí las habilidades comunicacionales del equipo tratante, un flujo adecuado de información al paciente y sus familiares y un exhaustivo análisis sobre las condiciones clínicas, sociales y las enfermedades asociadas presentes, servirán de sustrato para un proceso de toma de decisiones adecuado, priorizándose la calidad de vida sobre la supervivencia.

El tratamiento con diálisis en PM debe ser ofrecido a todos aquellos en los que contribuya a prolongar una vida de calidad suficiente, excluyendo el tratamiento para prolongar un proceso mortal. Se trata de añadir vida a los años y no años a la vida. En ocasiones es difícil predecir la eventual evolución y en algunos casos es conveniente un período de prueba con diálisis, que de ser fallido deberá conducir a la interrupción del tratamiento.

Como situaciones en las que se podría considerar el tratamiento no sustitutivo de la función renal se mencionan: la demencia, la enfermedad oncológica avanzada y metastásica con pobre expectativa de vida y la enfermedad hepática avanzada. En el proceso de toma de decisiones se incluirán muchos aspectos, entre ellos los predictores de pronóstico, en el marco de una minuciosa valoración clínica y una adecuada comunicación con el paciente y sus familiares.

Las situaciones que requieren un especial análisis son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada y las miocardiopatías dilatadas terminales con insuficiencia cardíaca, donde la diálisis no mejorará la sobrevida, pero contribuye mediante la ultrafiltración a mantener el paciente con una escasa o sin una sobrecarga de volumen, lo que mejora la sintomatología de sus enfermedades de base.

Así mismo, el inicio de diálisis, una vez tomada la decisión, debiera ser temprano en la PM, dado que el ingreso tardío se asocia con una mayor morbimortalidad. Los indicadores de filtrado glomerular estimado (FGe) y demás parámetros que habitualmente utiliza el nefrólogo a la hora de indicar el inicio de sustitución renal,

pueden no ser tan evidentes en las PM, sobre todo en ancianos, en los que la disminución de la masa corporal y la disminución de la ingesta proteica habitual provocan valores no tan elevados de los biomarcadores en sangre. En ellos, la pérdida de peso, los cambios de carácter como la somnolencia e irascibilidad, el malestar general o el deterioro neurológico no explicados por otras causas, deben ser considerados parámetros del “síndrome urémico” al momento de la toma de decisiones.

Elección del tipo de diálisis

La elección de la técnica de dialítica depende de varios factores, entre ellos, las enfermedades asociadas presentes, el nivel de fragilidad y dependencia, el grado de contención familiar y las capacidades cognitivas de cada paciente. Tanto la HD como la diálisis peritoneal (DP) pueden ser consideradas como formas de tratamiento. Muchas personas inicialmente asignadas para tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) por su situación de alto riesgo vascular, evolucionan en hemodiálisis de una forma satisfactoria.

Existen algunas situaciones que determinan la elección de la técnica:

A) Indicación de DP:

- Intolerancia a la extracción de líquido en pacientes con baja reserva cardíaca.
- Cardiopatía isquémica inestable.
- Presencia de arritmias cardíacas que ocurren con frecuencia en pacientes en hemodiálisis con el rápido flujo hidroelectrolítico.
- Complicaciones de acceso vascular, situación frecuente en este grupo.
- Aspectos económico-sociales (distancia al centro de diálisis, entre otras).

B) Indicación de hemodiálisis:

- Imposibilidad de realizar DP (hernias abdominales, diverticulosis, cirugía invasiva abdominal, ostomías).
- Malnutrición.

- Progresión de enfermedades en DP: osteoporosis, enfermedad pulmonar.
- Intolerancia a la glucosa en DP.

Cuando analizamos la supervivencia de las PM en diálisis, se dificulta la comparación entre países y centros, debido a diferencias en los criterios de inclusión y las enfermedades asociadas. Los resultados a los cinco años para pacientes con edad superior a 65 años, oscilan entre un 25 y un 52%.

No hay conclusiones definitivas sobre este tema y la elección entre diálisis peritoneal y hemodiálisis debe realizarse dependiendo de razones individuales, médicas y sociales. La hemodiálisis parece ser la técnica más frecuentemente utilizada. En EE.UU., 1,7% de los pacientes mayores de 65 años que comenzaron hemodiálisis, cambiaron a DPCA durante el primer año, mientras que 12,5% lo hicieron de DPCA a hemodiálisis.

A la hora de valorar las diferencias entre técnicas de diálisis en este grupo, no solamente es importante la supervivencia, sino también la calidad de la misma. Las condiciones de aislamiento e incomunicación que en ocasiones padecen, condicionan una mejoría de su calidad de vida, simplemente por acudir a un centro de diálisis tres veces por semana, donde encontrará compañía y afecto. Sin embargo, algunos estudios demuestran que los pacientes ancianos que reciben hemodiálisis domiciliaria tienen una mejor calidad de vida, aunque estos casos posiblemente cuentan con una mayor red de apoyo familiar y social. La mortalidad respecto a los pacientes menores de 65 años, provocada por las enfermedades cardiovasculares, las infecciones y los procesos malignos, se duplica.

Diálisis adecuada en la PM

El concepto involucra parámetros de diálisis óptima y suficiente.

Óptima: quiere decir el mejor tratamiento que preserve las funciones de órgano, incluyendo las hormonales. Por lo tanto, se refiere a implementar todas las medidas concernientes al manejo de la anemia, el metabolismo fosfocálcico, los parámetros

hemodinámicos, hidroelectrolíticos e inflamatorios, que determinan la calidad del tratamiento e impactan definitivamente en la supervivencia del paciente.

Suficiente: se refiere a que debe reducir los síntomas, las enfermedades asociadas y la mortalidad, jerarquizando la calidad de vida.

Los PM precisan de una diálisis adecuada, diferente a la de los más jóvenes, ya que presentan diferentes patrones de morbimortalidad. Existen numerosas publicaciones que avalan el peor pronóstico de los pacientes de mayor edad en diálisis. En España, la supervivencia a los 5 años de los mayores de 65 años es 26% peor que la de los más jóvenes. La mortalidad de las personas en diálisis es 3 a 4 veces mayor que la correspondiente a la población general para cada grupo de edad y esta diferencia se acrecienta en los mayores. Se debe tener en cuenta una heterogeneidad de factores como, la mayor cantidad de enfermedades asociadas, las complicaciones médicas frecuentes, la peor respuesta a los tratamientos y las dificultades socioeconómicas, que varían los resultados según la población estudiada. Las enfermedades asociadas más frecuentes son la HTA, la DM, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad vascular periférica.

Una diálisis adecuada debe incluir la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y de la desnutrición, ambos son las principales causas de mortalidad en las PM, seguida por la interrupción del tratamiento. En este punto adquiere suma importancia la aplicación de los criterios de inclusión, lo más acertado posible. Sin dejar de comprender que, dadas algunas situaciones, se debe priorizar el menor sufrimiento, la dignidad de la vida, de la muerte y el trato humanizado de las etapas finales de la existencia.

Los objetivos de la dosis de diálisis son diferentes que los de la población general. En ocasiones se dificulta el cumplimiento por las diferentes enfermedades del paciente, la intolerancia hemodinámica y el acceso vascular entre otros.

No debemos tender a indicar objetivos menores a los propuestos para la población joven, solo por su condición de mayores. Se ha sugerido un $KT/V_e > 1.2$ /sesión para HD

y >2.3 semanal para DP. Estos valores están lejos de ser absolutos, ya que debemos contemplar en todo momento el concepto de función y calidad de vida, por lo que la dosis final prescrita será aquella con la que logramos mejores resultados, no solo de biomarcadores, sino de sensación de bienestar. El logro de un KT/Ve especificado, puede no resultar en ningún beneficio para un paciente anciano y podría ser contraproducente.

Los objetivos de hemoglobina (Hb) son ligeramente inferiores respecto a la población más joven, si bien el rango de Hb es de 10,5 a 12, en las PM se aspira a estar sobre el nivel inferior y en la población joven, en el superior. Es importante mencionar que la anemia es un factor determinante de calidad de vida relacionado con la salud.

Las PM presentan algunas dificultades nutricionales que la diferencian del resto, a saber: una mayor cantidad de enfermedades asociadas, los tipos de dietas son menos variadas, existen problemas de dentición, trastornos digestivos frecuentes, constipación, intolerancia a la medicación, como los quelantes del fósforo, insuficiente ingesta proteico-calórica y dificultades socioeconómicas. Todo lo anterior redundaría en un deterioro nutricional y en el empobrecimiento de la calidad de vida.

La albúmina sérica es el parámetro bioquímico usado con mayor frecuencia como marcador del estado nutricional y existe evidencia suficiente que relaciona los niveles de albúmina menores de 30 g/L con un elevado riesgo de muerte y deterioro de la calidad de vida.

Mejorar la nutrición de los pacientes en diálisis implica dos tipos de actuaciones: la primera, estimular el aporte proteico-calórico y el anabolismo y la segunda, frenar el catabolismo. En las personas mayores es fundamental aportar periódicamente o si se constata un déficit, de vitaminas, oligoelementos y otras sustancias esenciales. Entre ellas el ácido fólico, vitamina C y complejo B, Zn, Se y carnitina. Sin embargo, en la mayoría de los estudios no se observó diferencia significativa en el valor de la albúmina sérica en función de la edad. Otros parámetros nutricionales con diferencias entre

grupos, son la creatinina sérica y la circunferencia muscular media del brazo (que está disminuida en las PM).

En relación con el metabolismo óseo mineral, se observa que los pacientes mayores de 65 años tienen niveles séricos menores de PTH y de fosfatasa alcalina, ante un similar protocolo de tratamiento. Además, ocurre con mayor frecuencia una enfermedad adinámica ósea.

La HTA es un factor de mal pronóstico, pero también mantener una tensión arterial media inferior a 98 mmHg está asociado con un aumento de la mortalidad. Esto ocurre frecuentemente en coexistencia con hipoalbuminemia, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y con la mayor edad del paciente.

Los enfermos mayores de 65 años constituyen el grupo de pacientes que más precisa la individualización de la pauta de diálisis. La técnica de hemodiálisis influye definitivamente en la tolerancia hemodinámica al procedimiento. Las hipotensiones arteriales inciden en el riesgo cardiovascular y en el riesgo de ictus. Es frecuente encontrar pacientes mayores con demencia vascular por isquemia multiinfarto cerebral, en la que junto a la arteriosclerosis y la mala regulación del flujo sanguíneo del cerebro, la hipotensión arterial jugaría un papel importante. Por otro lado, la mala tolerancia a las hemodiálisis conlleva la inadaptación psíquica al tratamiento, pudiendo condicionar depresión. Para evitar la sintomatología durante las diálisis, es necesario realizar un ajuste continuo y exquisito del peso seco, evitar las sustancias y situaciones que interfieren con el ajuste de resistencias periféricas a través del equilibrio simpático-parasimpático, disminuir la temperatura del líquido de hemodiálisis, hasta donde fuera tolerable, sin causar malestar y evitar la ingestión de alientos durante las sesiones dialíticas. Hay pacientes que presentan una intolerancia hemodinámica marcada a las sesiones de hemodiálisis, por lo que se precisa fijar una tasa de ultrafiltración sub máxima por hora (por ejemplo <10 ml/Kg/hora, e individualizar esta cifra, acorde a cada paciente).

Trasplante renal en las PM

De una forma general podemos decir que el trasplante realizado antes que el paciente comience en un plan de diálisis y el uso de riñones de donantes de similar edad, incluso los dos riñones en bloque (aunque pueden tener una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas), constituyen dos opciones no despreciables. Las estrategias para disminuir los tiempos de isquemia fría y caliente en el proceso de extracción-implante del injerto, resultan también muy importantes. La realización de un trasplante con donante vivo conlleva valorar diferentes aspectos biológicos, éticos, psicológicos y sociales. Nuestro criterio es que, aunque no podemos negarlo, tampoco debemos alentar el uso de donantes vivos para receptores de la tercera edad.

Aptitud para recibir un trasplante:

Básicamente las contraindicaciones son las mismas que las de una persona más joven, destacándose el estado de conciencia y el vascular en el sistema nervioso central y en el sistema cardiovascular, modificar todo lo que pueda ser reparado o mejorado antes del trasplante (por ejemplo, la realización de angioplastias coronarias y valvuloplastias). Las nuevas técnicas de imágenes permiten un adecuado estudio de todo el árbol vascular del organismo.

Resulta oportuno destacar que el número de pacientes añosos que requieren TSR excede a los otros grupos de edades. En la actualidad ante un paciente añooso con ERC estadio 5 tiende a hablarse más de los criterios de no inclusión en TRR o contraindicaciones, como son:

Para el tratamiento dialítico:

- Demencia grave e irreversible.
- Situaciones de inconsciencia permanente.
- Tumores con metástasis avanzadas.
- Enfermedad terminal descompensada de otro órgano no tributario de trasplante (pulmón, corazón, hígado).

- Incapacidades graves: física o mental.

Para recibir un trasplante renal:

- Expectativa de vida menor de 2 años (a valorar con mucha ética y precaución).
- Enfermedad psiquiátrica grave crónica y no controlable, entre ellas la demencia.
- Alto riesgo de mortalidad con el proceder.
- Cáncer reciente o metastásico.
- No adherencia al tratamiento.
- Infección sistémica aguda.

El número de pacientes tratados con diálisis crece permanentemente, lo que crea una gran presión en la demanda de servicios y en la economía de los sistemas de salud. Sin embargo, y a pesar de los avances de la medicina, la mayor parte de los pacientes salen de los métodos dialíticos no porque se trasplanten, sino porque fallecen.

Paralelamente, la cantidad de pacientes ingresados en lista de espera para recibir un trasplante renal está en constante aumento y supera a los trasplantes realizados anualmente. En comparación con la diálisis, el trasplante renal ofrece mejores resultados en términos de supervivencia, calidad de vida y menores costos a largo plazo para el tratamiento del paciente con ERC.

La escasez de órganos constituye el principal factor limitante de esta terapéutica y la demanda crece de manera exponencial a la vez que mejoran los resultados de supervivencia. El TR con donante fallecido se encuentra limitado por la disponibilidad de riñones en relación con la demanda creciente de pacientes que los necesitan.

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

El TR es la terapia de elección para la mayoría de las causas de ERC porque mejora la calidad de vida y la supervivencia frente a la diálisis. El TR de donante vivo es una alternativa para los pacientes en situación de pre diálisis porque ofrece mejores resultados. En el seguimiento del TR hay que tener muy en cuenta los factores de riesgo cardiovascular y los procesos neoplásicos, puesto que la muerte del paciente con injerto funcionando es la segunda causa de pérdida del injerto tras el primer año del trasplante.

Aspectos como la edad, el género del receptor y el donante, la enfermedad renal primaria, las enfermedades asociadas, el tiempo previo de diálisis, la identidad inmunológica, el tiempo de isquemia fría, la necrosis tubular aguda, la calidad del órgano a implantar y especialmente la aparición de rechazo agudo, son algunos de los factores implicados en la supervivencia del trasplante.

El Registro de la United Network for Organ Sharing (UNOS) muestra entre sus resultados una supervivencia del paciente e injerto a los 5 años de 80.7 % y 65.7 % respectivamente, para el TR con donante fallecido y de 90.1 % y 78.6 % para el TR con donante vivo. El porcentaje de trasplantes de donante fallecido varía en cada país y varía en el tiempo, es así que, en España, país líder en trasplante renal, muestra porcentajes de donación cadavérica de 99,6% y países como Estados Unidos informan 50%; Canadá, Australia y Suiza oscilan alrededor de 75%. En Latinoamérica, durante los últimos 15 años, la donación cadavérica no se ha incrementado como en otras regiones, debido a múltiples factores, entre los que se destacan la negativa de la familia a la donación, la no detección de muertes encefálicas y la falta de seguridad social.

Los resultados de supervivencia del implante a los 10 años son superiores en el donante vivo con respecto al fallecido (56 % vs. 46 %). Investigaciones realizadas reportan además una mayor vida media del trasplante renal de donante vivo, de 12-14 años, así como en los casos de compatibilidad HLA idéntica.

Es necesaria la búsqueda de estrategias que permitan mejorar la supervivencia a largo plazo de los injertos renales. Resulta esencial el estudio de las causas y de los mecanismos involucrados en la pérdida del injerto y la identificación de mejores marcadores pronósticos de estos que los utilizados clásicamente, como el FGe o la proteinuria. De hecho, aunque algunos estudios han relacionado un peor FGe al año del trasplante con una mayor tasa de fallo del injerto a largo plazo, su capacidad predictiva de pérdida del injerto resulta limitada. La proteinuria es también un marcador de función renal con valor actual y predictivo, sin embargo, su medición se puede ver afectada por muchos factores como las infecciones, la presencia de enfermedades intercurrentes y en muchas ocasiones su aparición refleja un daño renal ya establecido.

A pesar de los avances médicos en el campo de los TR, la morbilidad y mortalidad cardiovascular elevada y la alta prevalencia de nefropatía crónica del injerto, dejan entrever que aún quedan muchas investigaciones por hacer con el propósito de obtener mejores pronósticos en estas poblaciones. Sin embargo, la mayor comprensión de las enfermedades cardiovasculares durante los estadios iniciales de la ERC y el surgimiento de medidas terapéuticas que demoran su progresión y de las enfermedades asociadas, ha permitido comprender el valor de las acciones de salud desde etapas muy tempranas.

En Cuba con el aumento de la expectativa de vida, las enfermedades crónicas no transmisibles siguen incrementándose y con ellas el número de pacientes que evolucionarán a la ERC, tributarios de recibir un TR. Diversos estudios se han realizado para identificar el comportamiento de algunas de las complicaciones tempranas del TR, pero en la literatura nacional no abundan e incluso menos las que traten sobre su repercusión ulterior en la funcionalidad del injerto y la supervivencia en la vida del paciente.

En la actualidad constituye una prioridad prolongar la supervivencia del injerto tras el TR. Por lo tanto, conocer las causas de fracaso, identificar los factores de riesgo, aplicar modelos predictivos e intervenir en los factores causales pueden ser algunas de las estrategias para optimizar los resultados de este. No podemos olvidar que un

trasplantado debe ser considerado como un paciente con ERC, pues necesita un seguimiento sistemático y puede progresar la enfermedad renal y retornar a la diálisis, así como ser candidato a un retrasplante. Esto hace necesario evaluar periódicamente a los trasplantados renales, detectando tempranamente las evidencias que permitan una actuación precoz, para así retardar la evolución hacia el daño renal progresivo.

Las indicaciones del TR han variado. Actualmente se aceptan pacientes de mayor edad teniendo en cuenta que la edad promedio de vida de la población está en aumento.

En el 2013, la edad promedio de los donantes de órganos fue de 43.8 años (6.7% con más de 60 años de edad), en el 2015 fue de 47.3 años (13.8% con más de 60 años).

Los resultados en la supervivencia del injerto deben entenderse en conjunto con los cambios demográficos de la población de donantes y receptores. La evaluación de las causas de fracaso del injerto, ha sufrido durante los últimos años un cambio significativo. La definición de la nefropatía crónica del trasplante (NCT) por el grupo de Banff en 1991 condujo a que durante muchos años esta entidad inespecífica liderara las causas de fracaso tardío del injerto. La presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular (FI/AT) que define la NCT es un hallazgo muy frecuente en diversos estudios realizados en biopsias de seguimiento y afecta a más de 60 % de los injertos al año del trasplante.

Diversos estudios han confirmado que la presencia de FI/AT aislada en injertos con evolución estables, no se asocia con un peor pronóstico para el injerto, por lo que debe investigarse la presencia de otras lesiones que contribuyan a la disfunción crónica de este. Estudios recientes sugieren que este fenómeno suele hallarse en relación con la aparición de anticuerpos donante-específicos (ADE) de novo en el contexto de una inmunosupresión inadecuada.

El patrón histológico observado es el del rechazo crónico humoral caracterizado por la presencia de inflamación en la microcirculación del injerto y glomerulopatía del trasplante (con o sin depósitos de C4d). La no adherencia al tratamiento inmunosupresor, así como las pautas de minimización de la inmunosupresión (por

enfermedades asociadas u otras), parecen ser las principales causas de este fenómeno. Además, un tratamiento insuficiente puede asociarse con la aparición de episodios de rechazo agudo tardío (celular, humoral o mixto) que presentan una inadecuada respuesta al tratamiento. Otros mecanismos pueden contribuir de manera menos frecuente a la aparición de este fenotipo (por ejemplo, la glomerulonefritis recurrente o de novo y las enfermedades concomitantes graves).

Existe un segundo fenotipo de disfunción crónica del injerto, en el que la lesión producida durante los primeros meses del trasplante se continúa con una pérdida lenta y progresiva de función renal durante los siguientes años. Estudios realizados con biopsias de seguimiento muestran que el rechazo agudo celular persistente puede afectar a 5-10 % de los injertos y contribuir a una pérdida progresiva de nefronas con glomeruloesclerosis y FI/AT progresivas.

Además, en los pacientes con ADE preformados, los estudios con biopsias de seguimiento han demostrado que en un porcentaje muy elevado de casos se observa una inflamación persistente en la microcirculación renal, la que se asociará con la aparición de rechazo mediado por anticuerpos y una arteriosclerosis acelerada del injerto. Aparte de la lesión inmune persistente (mediada por células T y/o anticuerpos), otras lesiones de origen no inmunológico (enfermedades renales recurrentes o de novo, las infecciones virales y bacterianas a repetición y la uropatía obstructiva) pueden contribuir a la aparición de este segundo fenotipo.

Durante muchos años se ha debatido sobre el papel que juega la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina en la disfunción crónica del injerto, ya que algunas de las lesiones asociadas con este tratamiento también pueden asociarse con una inmunosupresión insuficiente. Aunque existe consenso en que la nefrotoxicidad contribuye en la progresión de la ERC, estudios recientes sugieren que esta lesión aislada es una causa excepcional de disfunción crónica del injerto.

Las características del injerto implantado pueden condicionar también de manera muy significativa su pronóstico. Así, un grupo de los receptores de órganos van a alcanzar

una función renal significativamente inferior tras los primeros meses del trasplante. En este contexto, se puede producir una progresión de la insuficiencia renal mediada por mecanismos de hiperfiltración y/o senescencia acelerada sin que sea necesario que participen nuevas lesiones sobre el injerto.

En sentido general se ha recomendado buscar la mayor similitud entre la edad y la superficie corporal entre el donante y el receptor. Dado que la mayoría de los trasplantes dobles o en bloque comprenden donantes en las edades extremas, se ha sugerido tratar de lograr este tipo de TR en los receptores de mayor edad. Una de las razones es que la disminución de la masa nefronal funcionante puede ser suficiente para un receptor añoso, con demandas metabólicas limitadas y con una expectativa de vida que no requerirá más de 20 años de supervivencia del injerto. En adición, al existir una menor incidencia de rechazos en los AM, permitiría el uso de dosis menores de inmunosupresores, por ejemplo, con una menor nefrotoxicidad por anticalcineurínicos. Lógicamente, los AM con menor riesgo inmunológico, ya fuera por no haber sido trasplantados previamente o por tener un menor título de anticuerpos preformados, serían los receptores preferidos. Otra consideración adicional sería que se prefieren los receptores que no sean obesos.

Estrategias terapéuticas que pueden minimizar el fracaso del injerto

Las estrategias terapéuticas dirigidas a disminuir la tasa de pérdida del injerto deben incidir sobre los factores de riesgo antes mencionados. Obviamente, no podemos incidir sobre las variables demográficas y las enfermedades asociadas de los donantes y receptores, pero estas variables deben tenerse en cuenta en el momento de asignar receptores para cada donante, con el objetivo de maximizar los resultados del trasplante.

Una de las propuestas más simples es utilizar los órganos de los donantes añosos para receptores añosos, aunque algunos estudios sugieren que los beneficios obtenidos con este método de asignación son escasos y limitan el acceso al trasplante a los receptores de menor edad.

También se ha propuesto que los órganos obtenidos de donantes con criterios expandidos se utilicen para receptores no sensibilizados de más de 60 años (o más de 40 años para los diabéticos) o para receptores con graves problemas de acceso vascular. Alternativamente, se han desarrollado algoritmos con el objetivo de maximizar los resultados del trasplante teniendo en cuenta los principios de equidad (igualdad de oportunidades para todos los receptores incluidos en la lista de espera), eficiencia (reducir la pérdida de injertos por muerte del paciente con injerto funcionante) y utilidad (maximizar el número de pacientes con injerto funcionante para reducir la reentrada de pacientes en lista de espera).

La lesión de isquemia-repercusión es uno de los condicionantes de la función renal en el postrasplante inmediato, que se traduce en la presencia de necrosis tubular aguda. Las dos estrategias más útiles para atenuar esta lesión, especialmente en los injertos de alto riesgo (donantes con criterios expandidos y donantes en asistolia), son acortar los tiempos de isquemia y mantener el injerto en una máquina de perfusión pulsátil, en lugar del almacenamiento en frío.

La pauta de inmunosupresión utilizada puede tener un papel crucial en la supervivencia del injerto. Actualmente, la mayoría de los centros utilizan la combinación de un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un agente antiproliferativo (micofenolato mofetilo o azatioprina) y corticoides. El tratamiento con tacrolimus se ha asociado en ensayos clínicos y metaanálisis, con una menor tasa de rechazo agudo clínico y subclínico y una mejor función renal y de supervivencia del injerto, que el tratamiento con ciclosporina o sirolimus. En cambio, los beneficios del micofenolato mofetilo en los resultados a corto y medio plazo, no siempre han sido confirmados. De todas formas, la elección de la pauta de inmunosupresión debe balancearse con las toxicidades propias de cada fármaco.

El tacrolimus se asocia con una mayor prevalencia de diabetes postrasplante y de neurotoxicidad, mientras que los inhibidores de mTOR presentan una menor toxicidad renal y una menor prevalencia de infecciones virales y neoplasias. Se ha sugerido que las modificaciones en la pauta de inmunosupresión a lo largo del seguimiento, deberían

acompañarse de una monitorización de la respuesta inmune mediante la determinación de anticuerpos anti-HLA.

A continuación, se reflejan los principales resultados de un estudio realizado en el CIMEQ, dirigido a las PM en TSR, entre enero de 1995 y diciembre de 2012. Se encontró que el mayor porcentaje perteneció al rango de edades de 60-69 años, tanto en el grupo que recibía hemodiálisis como en los TR, mientras que la edad promedio, la mediana y el rango de edad fue menor en los pacientes TR, esta diferencia fue significativa ($p=0.006$).

La prevalencia de personas entre 60 y 69 años con ERC ha aumentado de 2.2 por 1000 habitantes en 2002 a 6.8 en 2009. Las investigaciones publicadas sobre pacientes PM sometidos a HD crónica utilizan rangos de edades diferentes. La mayoría incluyen en su estudio a mayores de 65 años, por lo que la edad promedio y media reportada por los mismos es superior y oscila entre 70 y 75 años, como en el caso del estudio realizado en ancianos dialíticos en el hospital Arnaldo Milián de Villa Clara y el realizado en el hospital de Valdecilla en Córdoba respectivamente. Los resultados de esta investigación coinciden con una efectuada en el Hospital Juan Bruno Zayas de Santiago de Cuba en cuanto al rango de edad y la edad promedio (68.8 %).

En el caso de los trasplantados renales, el rango de edad prevalente coincide con muchos reportes internacionales, en los cuales no excede los 72 años. Algunos expertos han fijado el límite de edad para un injerto renal hasta 70 años, teniendo en cuenta el mayor riesgo que presentan estos pacientes. En los Estados Unidos, 74% de los centros no incluye a mayores de 70 años en programas de trasplante renal. Sin embargo, los efectos de la edad han disminuido en importancia gracias a la mejoría de los resultados obtenidos. Según el Registro Científico de Trasplantados, el número de injertos renales realizados a mayores de 70 años ha variado de 27 en 1990 a 297 en el 2005, con 81.2% a pacientes entre 70 y 74 años y 18.8% a mayores de 75 años.

En Noruega en 2011, 17% de los pacientes en lista de espera eran mayores de 70 años. Según plantea el Collaborative Transplant Study, la edad por sí sola no es

indicador suficiente de riesgo, sino que son las enfermedades asociadas las responsables del mismo en pacientes añosos. En el hospital Hermanos Ameijeiras se trasplantaron 29 pacientes de 60 años o más desde 1984 a 2008 y la media de edad fue de 61.79 años.

La edad avanzada es una contraindicación relativa para recibir un implante de riñón, si tenemos en cuenta que la supervivencia del anciano trasplantado es mayor que la que puede alcanzar en diálisis. Aún hoy día, el trasplante renal en la población anciana constituye un dilema ético en algunos países. Además, también en los últimos años se ha producido un aumento de la edad de los donantes fallecidos debido a la escasez de órganos. Esto ha favorecido el trasplante en AM, ya que existen estudios que afirman que la supervivencia de riñones de donantes añosos es mejor cuando los receptores también son de mayor edad, lo que ha motivado que el implante de estos órganos aumente en los receptores mayores de 60 años.

La Eurotrasplant Collaboration y el Eurotrasplant Senior Program han iniciado un programa especial en el que los riñones provenientes de donante añosos son colocados en receptores añosos y se describen resultados satisfactorios.

A pesar de todo esto el número de pacientes trasplantados y en lista de espera mayor de 70 años, no aumenta de manera proporcional a la de los pacientes PM en diálisis, debido fundamentalmente a condiciones clínicas presentes en esta población, lo que les impide la aptitud para el trasplante. El nefrólogo de hoy debe conocer las particularidades de este grupo de pacientes PM en terapia sustitutiva de la función renal, que representan cada día un mayor porcentaje para poder brindarles una atención más adecuada e individualizada y así obtener mejores resultados en cuanto a supervivencia y calidad de vida.

Según el Registro Científico de trasplantados en los mayores de 70 años, 70.1% eran hombres y 29.9% mujeres. Los pacientes en lista de espera también presentaban un mayor porcentaje del sexo masculino con 68.2%. En un estudio realizado en el Hospital Hermanos Ameijeiras el mayor porcentaje fue de hombres con 62.1%.

Como se había señalado anteriormente, el envejecimiento viene acompañado de un aumento de la incidencia y la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (DM, HTA, obesidad, neoplasias) como lo afirma en su investigación el Dr. J.C. Llibre acerca del comportamiento de las ECNT en PM. Por su parte, la ERC puede ser consecuencia de muchas de ellas e incluso constituir un factor de riesgo y agravante para la aparición de otras, por ejemplo, la ECV, el AVE y las neoplasias por el estado permanente de depresión inmunológica. Al mismo tiempo la coexistencia de otras enfermedades crónicas influye en la mortalidad de la PM con enfermedades renales, incluso más en el que padece de ERC estadio 5.

En el grupo de trasplantados renales PM, la HTA y la ECV también representan enfermedades asociadas frecuentes. El inicio de las mismas desde estadios anteriores de la ERC influye en esta prevalencia. El tratamiento inmunosupresor también contribuye a la aparición de las mismas en el postrasplante. Los medicamentos anticalcineurínicos provocan vasoconstricción, retención de sodio y activan la angiotensina II, los esteroides también contribuyen a esto, ya que retienen agua y sodio y favorecen el aumento de peso del paciente. La HTA postrasplante está relacionada con la HTA preexistente, la causa primaria de la ERC, la nefropatía crónica del aloinjerto y el tratamiento inmunosupresor entre otras causas.

Los pacientes nefrectomizados previo al trasplante presentan menos HTA, lo que se ha relacionado con la producción de renina y endotelina por los riñones nativos. La HTA postrasplante se relaciona con una menor supervivencia del paciente y del injerto.

La dislipidemia es una de las situaciones frecuentes en el grupo de pacientes trasplantados renales. Sin embargo, en el grupo de dialíticos no se comportó así y esto está influido por el estado de anorexia crónica que se presenta en el anciano dialítico, empeorado por los trastornos gastrointestinales secundarios a la uremia. El estado de inflamación crónica presente en algunos pacientes dialíticos influye negativamente en la supervivencia, este se asocia a una disminución de los lípidos en sangre por lo que la disminución del colesterol y los triglicéridos en los enfermos en HD influye en la mortalidad. En ausencia de inflamación y malnutrición se produce una relación directa

entre los niveles sanguíneos de lípidos y la mortalidad, como ocurre en los pacientes trasplantados renales en los cuales la dislipidemia se asocia a una mayor morbimortalidad principalmente de causa cardiovascular.

La dislipidemia aparece aproximadamente en 60%-75% de los pacientes con trasplante renal y es un factor de riesgo independiente de la ECV. Se asocia fundamentalmente al tratamiento inmunosupresor. La dislipidemia más frecuentemente encontrada en pacientes con injertos renales es el tipo II (aumento del colesterol total y de LDL, triglicéridos normales o ligeramente elevados y HDL normal). El tratamiento con medicamentos inmunosupresores, principalmente los anticalcineurínicos y los corticoides influye en la aparición de la hiperlipidemia. Los corticoides aumentan la resistencia periférica a la insulina induciendo al hiperinsulinismo, disminuyen la actividad lipolítica del plasma y el aclaramiento de triglicéridos. Además, incrementan la síntesis hepática de VLDL y aumentan el colesterol total. Los trasplantados con hiperlipemias están expuestos a una mayor incidencia de accidentes vasculares coronarios y cerebrales.

En la investigación realizada en el Hospital CIMEQ, 20.5% de las PM en HD estaba apto para recibir un TR. Se afirma que existe una tendencia internacional al aumento de la edad media en los pacientes en listas de espera. En EE. UU el número de pacientes de 6 décadas o más ascendió de 114 en 1990 a 2544 en 2004. En un estudio realizado en España en el año 2000 el porcentaje de pacientes mayores de 65 años esperando por un implante de riñón representaba 34.5%. En Catambria y el País Vasco llegaban a 37.6%, 58.2% en Navarra, 29.6% en La Rioja y 32.7% en Aragón. Todos estos estudios reportan cifras mayores que las recogidas en el presente estudio (20,5%) lo que demuestra que hay que aumentar el esfuerzo para tratar de lograr la aptitud de un mayor número de PM para la realización de un TR. Las contraindicaciones para un injerto son básicamente las mismas que las de una persona de menor edad. La edad no constituye una limitación para el mismo. Sin embargo, las principales causas que evitan que el paciente añoso sea candidato a trasplante es el mayor deterioro cardiovascular que presentan, así como su estado de conciencia principalmente en los de mayor edad. Es importante señalar la supervivencia del

paciente en los trasplantados añosos supera a la de los pacientes que permanecen en HD, por lo que siempre debe tenerse en cuenta como opción terapéutica en cualquier edad y trabajar con las contraindicaciones relativas que puedan revertirse, para lograr que el mayor número de pacientes de 60 años o más se encuentren aptos para esta alternativa de terapia de reemplazo. En esta investigación, la mayoría de las PM fue trasplantada con un donante fallecido. Solo dos de los pacientes recibieron un injerto procedente de un donante vivo.

Esto concuerda con lo reportado por el Registro Científico de trasplantados donde informan que de un total de 2438 implantes realizados a mayores de 70 solo 14.8% procedían de donante vivo. En el hospital Hermanos Ameijeiras solo 2 (6,9%) pacientes PM recibieron un riñón de donante vivo en el período 1984 a 2008.

El receptor añoso solo tenía en nuestro país en aquellos momentos, la posibilidad de recibir la donación del órgano procedente de hijos o hermanos, aún no se habían ampliado los criterios de dación de órganos, la donación por parte de los padres estaba descartada porque en caso que permanecieran vivos su edad sería extrema. Son pocos los receptores mayores de 60 años que reciben un trasplante renal con un donante vivo. La principal causa de pérdida del injerto en los ancianos trasplantados renales es la muerte del paciente con un riñón funcionando, se puede decir que en estos casos la supervivencia esperada del injerto resultará mayor que la del paciente. Esto inclina la balanza bioética a favor de que sea descartado este tipo de donante. El criterio, como se dijo anteriormente, es no negarlo, pero tampoco alentarlos.

La posibilidad de incluir al paciente en lista de espera y recibir un trasplante con donante fallecido hace que esta decisión eliminatoria sea más fácil, aunque siempre conlleva una explicación detallada y respetuosa al paciente y al posible donante acerca de las desventajas del mismo. Existen grupos que tienen definidos como criterios de exclusión de un trasplante renal con donante vivo la edad mayor de 65 años.

La edad del donante tampoco debe exceder los 70 años, 65 años para algunos grupos. NK Noppakun relacionó la edad del donante vivo con la supervivencia del injerto y

encontró que esta se reducía por cada década que aumentaba la edad del donante por encima de los 40 años, fundamentalmente en los receptores de edad avanzada. Además, generalmente existe una resistencia del paciente receptor a que los familiares de primera línea de menor edad sean sus donantes. Muchos pacientes se rehúsan a poner a estos en riesgo con el criterio de que ellos ya han vivido bastante y a los más jóvenes les falta mucho tiempo de vida.

El éxito del trasplante se produjo en 93.3%, solo un paciente (6.7%) perdió el injerto renal durante el acto quirúrgico y no existieron órganos afuncionantes primarios en la serie del presente estudio. Estos resultados pudieran estar influenciados por el tamaño de la muestra. En un estudio sobre este tema realizado en el hospital Marqués de Valdecilla, 7.2% de los pacientes trasplantados mayores de 60 años tuvo un trasplante no exitoso muy similar a 7.3% en los menores de 60 años.

El éxito de un trasplante no se decide por la edad del receptor. Si bien los pacientes PM tienen un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas y médicas en el postrasplante inmediato, una exhaustiva evaluación y tratamiento de las enfermedades cardíacas, respiratorias, gastrointestinales, psicológicas, urológicas y una correcta exploración del árbol vascular antes de la inclusión del paciente en lista de espera, minimiza los riesgos quirúrgicos y anestésicos durante el transoperatorio. La evaluación pretrasplante del paciente añoso incluye una serie de estudios por protocolo que no se realizan en el paciente más joven. Se ha planteado que la presencia de riñones afuncionantes primarios tiene mayor relación estadística con la edad del donante, la preservación del órgano, el tiempo de isquemia fría y caliente, la evolución transoperatoria y perioperatoria que con la edad del receptor.

Solo hubo un caso que recibió un segundo trasplante. En un estudio llevado a cabo en Colombia, solo 2% de la población trasplantada mayor de 65 años recibió un segundo implante renal.

Esto se sustenta principalmente en que la mayoría de los pacientes añosos mueren con injertos renales funcionantes, por lo que no requieren de un nuevo implante.

Además, el paciente PM que recibe un primer trasplante renal exitoso, retorna a diálisis luego de perder la función del mismo con una edad mucho mayor a la que tenía antes del primer trasplante. Los años de tratamiento inmunosupresor y la uremia progresiva (por la disfunción crónica del injerto) influyen sobre la mortalidad de los mismos, lo que repercute en su supervivencia al reiniciar en HD y disminuye las probabilidades de que permanezca con vida el tiempo necesario para la espera de un retrasplante. Muchas veces presentan otras enfermedades asociadas, principalmente, la ECV, que le impiden su aptitud para un segundo trasplante. La escasez de órganos donados y las grandes listas de espera de todas las edades, conspira también contra el retrasplante en la PM.

El trasplante precoz solo se efectuó en 13.3% de los casos. El tiempo de permanencia en métodos dialíticos en espera de un injerto renal es un factor de riesgo para la supervivencia del injerto y del paciente. Los resultados noruegos demostraron que la supervivencia del injerto y del paciente mayor de 70 años trasplantado renal, se relacionó con el menor tiempo en diálisis pretrasplante. Proponen que el paciente añoso debe incluirse en lista de espera desde la etapa predialítica y recibir un injerto renal antes de comenzar en este proceder o en un período corto después de su ingreso. El trasplante renal anticipado es una opción terapéutica para la ERC en estadios avanzados que ha surgido en aras de evitar los gastos, riesgos y comorbilidades producidas por la diálisis. Se ha planteado realizarlo al paciente con un IFG entre 15-20 ml/min antes de comenzar en métodos de reemplazo. Los pacientes mayores de 65 años, los niños, los diabéticos y el trasplante renal con donante vivo son las principales indicaciones para esta modalidad. Sin embargo, debido al escaso número de donaciones renales, el paciente dialítico siempre compite en la lista de espera, por lo que la proporción de esta modalidad es mínima, más aun en la PM. R. Palomar reporta que los pacientes trasplantados mayores de 65 años tenían una estadía en HD mayor que los menores y más de 50% llevaban más de 5 años en procedimientos dialíticos.

La complicación más frecuente en el postrasplante durante los 3 primeros meses fue la NTA que se presentó en 60% de los casos. En estudios comparativos entre pacientes

mayores y menores de 60 años trasplantados renales, la NTA se comporta sin diferencias significativas entre ambos grupos y con similitud en la severidad, con predominio ligero en pacientes mayores. Otros grupos reportan que esta es más frecuente en el paciente añoso, aunque su relación está más asociada a la edad del donante, la creatinina anterior, la causa de muerte y los tiempos de isquemia fría y caliente a la que se ha sometido el riñón que va a trasplantarse. Palomar señala en su estudio que 31.3% de sus pacientes de más de 6 décadas presentó NTA frente a 22.8% en los más jóvenes, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Sin embargo, en la presente investigación el rechazo agudo sucedió en solo 13.3%. En un estudio realizado en España se plantea una incidencia de rechazo agudo de 36% en los sexagenarios frente a 61% en los más jóvenes. En otra investigación reportan que la edad del receptor influye significativamente en la menor incidencia de rechazo agudo, incluso solo 2.9% de pacientes de la tercera edad presentaron más de un episodio de rechazo agudo.

El aumento de la edad condiciona una menor reactividad inmune principalmente la inmunidad celular. Esto tiene efectos positivos, ya que condiciona una menor incidencia de rechazo agudo en la PM. Sin embargo, según Heldal, la presencia de rechazo agudo se relaciona con la muerte del paciente añoso, diferente a lo que ocurre en el joven, en el que solo provoca generalmente la pérdida del injerto.

Por otra parte, la menor capacidad del sistema inmune tiene efectos negativos ya que incrementa la predisposición a infecciones y a enfermedades malignas. El tratamiento inmunosupresor del trasplantado de mayor edad debe ser por ende menos potente e individualizando cada caso. Sin embargo, el uso de riñones de donantes añosos en receptores añosos puede aumentar el riesgo de rechazo agudo ya que el daño vascular en el órgano implantado puede disparar el sistema inmune del receptor. Una adecuada inmunosupresión basada en el conocimiento de los principios de la farmacocinética en la PM puede reducir este evento. Las infecciones tampoco representaron una complicación frecuente en la muestra objeto del referido estudio. Esto no concuerda con lo reportado con la literatura donde se describe un aumento de la incidencia de

infección en el postrasplante relacionado con la edad avanzada del receptor y que incluso es responsable del aumento de la mortalidad.

La muerte fue la principal causa de pérdida del injerto en esta población (83.4%), lo que coincidió con la bibliografía revisada. Se plantea que cuando la muerte se excluye como causa de pérdida del injerto del análisis estadístico, la supervivencia del mismo es similar a la obtenida en los pacientes de menor edad. Palomar describe la muerte como causa en 6.7% y 26% de los trasplantados menores y mayores de 60 años respectivamente.

Las causas de pérdida del injerto difieren entre las PM y los más jóvenes. Al ser la muerte con trasplante funcionando la principal causa de pérdida del injerto, la perspectiva del especialista en trasplante en PM debe estar encaminada fundamentalmente a la prevención y al control de los factores de riesgo para la mortalidad en estos pacientes, ya que reduciendo los mismos podría aumentar la supervivencia del paciente y la del injerto. Más adelante se analizan cuáles fueron los factores de riesgo que influyeron en la mortalidad de esta serie.

Las causas cardíacas fueron el principal motivo de fallecimiento en los dos grupos estudiados con 44.5% y 50% para pacientes dialíticos y trasplantados renales respectivamente. La segunda causa de muerte en frecuencia fue la infecciosa. Esto se comportó según lo esperado ya que un número no despreciable de los enfermos de cada grupo analizado presentaban ECV. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.787$).

La muerte de origen cardíaco se reporta como la principal causa de defunción en los pacientes PM en HD por gran parte de los estudios realizados. Según el estudio DOPPS en Europa, Norte América, Australia, N Zelanda y Japón presentaron como primer motivo de muerte, la ECV en todos los grupos de edades con más de 40%. El informe de diálisis y trasplante de España de 2011 también reporta un predominio de la muerte cardiovascular.

El enfermo renal crónico PM se ubica en el grupo de más alto riesgo de ECV y esta constituye la principal causa de muerte independientemente del estadio en que se encuentre. La mortalidad de origen cardiovascular asciende en pacientes con ERC comparados con sus controles sin enfermedad renal y es 30 veces más en pacientes mayores de 60 años. El paciente renal PM tiene mayor probabilidad de muerte por causa cardiovascular que de arribar al estadio de falla renal terminal. El envejecimiento del aparato cardiovascular y los efectos cardiovasculares de la uremia tienen efectos aditivos.

En las personas mayores de 60 años con daño renal crónico, aumenta la prevalencia de los factores de riesgos cardiovasculares tradicionales tales como: La edad, la HTA, las dislipidemias, la DM, el sedentarismo y la HVI. Además, ocurre la incidencia de múltiples factores no tradicionales consecutivos a la fisiopatología de la ERC, por ejemplo, la proteinuria, la hiperhomocisteinemia, la resistencia a la insulina, la hiperactividad simpática, la anemia, las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, el hiperparatiroidismo, la hipervolemia, el estrés oxidativo, la inflamación crónica, el aumento de factores protrombóticos y de los productos finales de la glicosilación avanzada. Se dice que el riesgo cardiovascular asciende 1.10 veces por cada 10 ml/min que decrece el FG de 69 a 30ml/min. Esto condiciona un incremento de los eventos cardiovasculares y que la mortalidad por esta causa sea alta.

La proteinuria también se considera un marcador precoz de daño cardiovascular y un factor pronóstico de muerte de causa cardíaca. Esto se sustenta en que la ERC comparte los mismos factores de riesgo con otras ECNT como la ECV, la DM, la HTA y tienen en común el daño vascular. Al ser el riñón el único órgano vascularizado que pone su endotelio en contacto con el exterior a través de la orina, donde se detecta la albuminuria, transforma a la misma en un trazador para las demás enfermedades vasculares.

La ERC se considera además como un riesgo equivalente de enfermedad coronaria y se le otorga la misma importancia que a la presencia de un evento cardiovascular anterior.

Las manifestaciones cardíacas que generalmente producen la muerte en la PM con ERC estadio 5, al igual que en el resto de las edades son: La enfermedad coronaria aguda, la insuficiencia cardíaca congestiva o el edema agudo pulmonar, la pericarditis urémica con taponamiento cardíaco en el caso de ERC estadio 5, las arritmias graves y la enfermedad valvular, más frecuente en las PM.

La miocardiopatía urémica se caracteriza por HVI y fibrosis del miocardio. La rigidez del lecho vascular periférico y la disfunción del sistema autónomo presente en el paciente añoso empeoran esta condición, además de los cambios del miocardio que se producen con la edad, los que pueden considerarse favorecedores de arritmias. A todo este daño cardíaco con que comienza el AM en diálisis, se le añade una sobrecarga crónica de volumen, favorecida por la disminución de la diuresis que sufre el paciente al entrar en diálisis, muchas veces asociadas a intolerancias hemodinámicas a la ultrafiltración, lo que dificulta el alcance de un peso seco adecuado, manteniéndose en un estado crónico de sobrecarga hídrica, lo que empeora la HVI, la presencia de accesos vasculares de alto flujo que provocan un aumento de la precarga y caída de las resistencias vasculares periféricas, que producen un incremento del gasto cardíaco y pueden dar lugar a insuficiencia cardíaca; y la inflamación crónica asociada a la diálisis. El acetato como tampón es un depresor cardiovascular.

El paciente que comienza en diálisis mantiene un riesgo de muerte de causa cardíaca elevado, siendo esta la principal causa de fallecimiento en la mayor parte de las unidades de HD en el mundo. El control de los factores de riesgo cardiovasculares mejora la supervivencia del AM en métodos dialíticos. La principal causa de muerte de los pacientes trasplantados PM es también cardiovascular, lo que representan entre 33-55% según estudios revisados. En trasplantados renales la muerte de causa cardíaca es el doble que en la población general para todas las edades. Según datos de USRDS, el infarto miocárdico agudo (IMA) en el trasplante renal presentó una mortalidad de 12.8%, ascendiendo a 17.5% para los mayores de 65 años. Se han referido frecuencias de 5.2% y 4.7% para el IMA y el paro cardíaco respectivamente, en los primeros 30 días luego del implante en los mayores de 65 años.

Normalmente, el origen de la ECV es previo al trasplante y se inicia desde etapas precoces de la ERC. El aumento de la ECV como causa de muerte en los trasplantados tiene 3 motivos principales: La disminución de la mortalidad en el postrasplante inmediato (menos mortalidad infecciosa, por causas inmunológicas y por complicaciones quirúrgicas debido a las mejoras en las técnicas quirúrgicas y los protocolos de inmunosupresores y profilaxis antimicrobianas), el aumento de la edad de los receptores y el incremento de los factores de riesgo cardiovasculares.

Como se esperaría con la mejora de la función renal, deberían mejorar algunos factores como la HTA, la dislipidemia y el sedentarismo, sin embargo, el tratamiento inmunosupresor constituye un factor agravante para los mismos, incluso aumenta la hiperglucemia, la obesidad y la dislipidemia en relación con los pacientes dialíticos, como se trató anteriormente. Esto también está influenciado por la disminución de las restricciones dietéticas en el postrasplante. El paciente después de años de prohibiciones alimentarias y la mejora del apetito tiende a comer mal y de más.

La supervivencia del paciente PM con ECV mejora después del trasplante comparado con la diálisis, pero el porcentaje de muertes de causa cardiovascular entre ambas terapias es equiparable, debido a que durante ambos tratamientos están presentes los principales factores de riesgo.

En muchos países desarrollados las infecciones en diálisis constituyen la 2^{da} o 3^{ra} causa de muerte en la población general. En la población anciana es a veces superada por las causas sociales (suicidio y abandono del proceder). Según el estudio DOPPS, las infecciones se mantuvieron entre la 4^{ta} y 5^{ta} posición, con la excepción de Japón, donde estuvo en el segundo lugar.

La mortalidad secundaria a sepsis es 50 veces mayor en los pacientes dialíticos que en la población general. Si los pacientes en HD están expuestos a infecciones, los ancianos lo están más, como consecuencia del envejecimiento del sistema inmune que se superpone a la inmunosupresión secundaria al estado de uremia y a la malnutrición. El paciente con ERC estadio 5 se puede considerar inmunodeprimido y la HD no

soluciona estos trastornos. El paciente dialítico presenta una neutrofilia relativa y linfopenia T y B. Mantiene una disminución de la quimiotaxis y de la fagocitosis, tiene una actividad aumentada de las células T supresoras, mientras que las células NK están disminuidas. Presentan una respuesta disminuida frente a los antígenos bacterianos y los virales y un defecto intrínseco de los linfocitos T entre otras alteraciones inmunológicas.

Los pacientes en HD tienen mayor susceptibilidad a las infecciones, además porque están expuestos con mayor frecuencia a microorganismos patógenos, que entran al organismo por vía hematógena a través del AV y que pueden colonizar cualquier sistema. Las endocarditis y las infecciones del AV son las más frecuentes. En las PM encamadas, las infecciones respiratorias ganan en importancia. La infección como causa de muerte varía de 12 a 40% en los pacientes de la tercera edad.

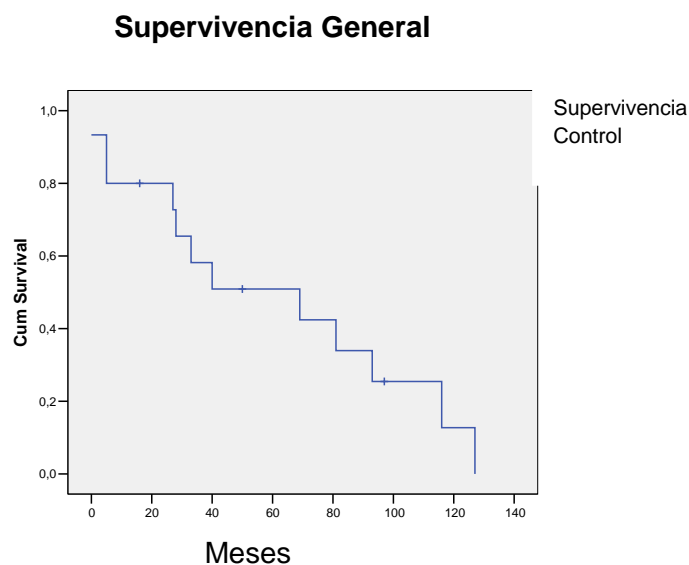
En la PM trasplantada las infecciones y las neoplasias alternan como 2^{da} y 3^{ra} causa de muerte a nivel internacional. La edad avanzada se caracteriza por presentar un riesgo mayor de lesiones malignas respecto a los trasplantados de edades menores, aunque en el estudio realizado en el CIMEQ, no representó una causa de muerte importante, solo estuvo presente en un paciente (8.3%).

La edad avanzada presupone un alto riesgo de infección en el postrasplante, teniendo en cuenta que a un sistema inmunológico previamente deprimido por el envejecimiento y la ERC, se le añaden un conjunto de medicamentos que lo suprimen incluso más. Se afirma que el AM tiene un menor riesgo de rechazo agudo por las particularidades de su sistema inmune, pero esto lo hace más propenso a las infecciones, por lo que los esquemas de tratamiento inmunosupresor deben ser individualizados para cada paciente de la tercera edad.

Se sabe que el sistema inmunitario se debilita con la edad y por lo tanto la respuesta inmune ante antígenos extraños disminuye. Varios estudios han demostrado que se producen cambios fenotípicos y funcionales en los linfocitos T, la producción de citocinas en respuesta a la activación de los linfocitos T está alterada, y se producen

cambios en la actividad macrófaga. La involución tímica asociada a la edad afecta el desarrollo y la función de las células T y B. Las células de la inmunidad innata también se afectan. La respuesta ante antígenos nuevos disminuye, sin embargo, las células de memoria mantienen su función conservada. Esto aumenta la predisposición a las infecciones.

La supervivencia del paciente trasplantado de 60 años o más fue de 80.0%, 58.2% y 50.9% al año, 3 y 5 años respectivamente.



Mediana de supervivencia general del paciente: 5.7 años

Gráfico 1. Supervivencia general de las personas mayores trasplantados renales. CIMEQ. Enero de 1995-diciembre de 2012.

Se considera supervivencia del paciente trasplantado renal, el tiempo que transcurre desde el injerto renal hasta la muerte del paciente con o sin riñón funcionando. En Noruega en 1995 la supervivencia de los pacientes trasplantados añosos a los cinco años era de 53% para los donantes fallecidos. Kristian Heldal realizó un estudio multicéntrico en este país en el año 2010, donde informa una supervivencia del enfermo algo mayor que la reportada en la presente investigación, 74% y 64% a los

tres y cinco años comparada con 60% y 39 % para ambas fechas, reportadas por él mismo en el período 1990-1999 con una mediana de supervivencia de 6.7 años.

Rao en el año 2007 reportó 66% de supervivencia a los 4 años del postrasplante en la población adulta mayor también a la obtenida en la presente investigación. Macrae obtuvo resultados de 40% a los cinco años para los trasplantados con donante vivo y 60% en los efectuados con donantes fallecidos. J.R. Rodelo refiere en su centro en 2013 supervivencias de pacientes mayores de 60 años de vida de 78.2%, 73.8% y 56.4% al año, tres y cinco años. Valdivia obtuvo porcentajes de 53.3% en los mayores de 60 años para los tres períodos analizados.

Comparar estos resultados con series internacionales referentes a la supervivencia es arriesgado ya que existen diferencias en cuanto al tratamiento inmunosupresor y sesgos de selección para el análisis estadístico de la población. Existen diferentes criterios de inclusión en las muestras, algunas series eliminan los pacientes con pérdida inicial del injerto, aplican el análisis de supervivencia solo de riñón funcional al alta o sesgan la población tomando en cuenta solo el subgrupo que utiliza mejores esquemas de inmunosupresión. Por estas razones es difícil establecer una comparación real y significativa entre las diferentes series.

No obstante, el escaso número de pacientes trasplantados en este rango de edad y la menor supervivencia del paciente, comparada con otros estudios demuestran que debe reforzarse el trabajo en el proceso de trasplante en este grupo etario.

Cuando se compara la supervivencia del paciente añoso con la reportada para los pacientes más jóvenes existen diferencias significativas. Valdivia en su estudio encontró una supervivencia mayor en el paciente menor de 60 años, aunque sin relación significativa. Knall muestra una supervivencia del paciente de 30-49 años, de 75% a los cinco años frente a 61% en los mayores de 65 años. Kaufman por su parte, evaluó el impacto de la edad sobre la supervivencia y la mortalidad al año fue de 9.2% para los mayores de 60 años y 3.5% para los de 18 a 59 años.

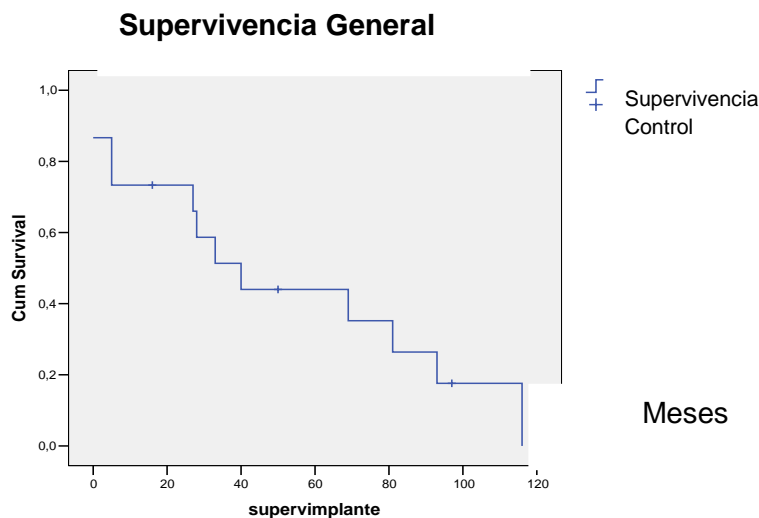
Se afirma que la supervivencia probable de un paciente trasplantado renal con un donante fallecido a los 10 años es de 20.6% cuando tiene más de 65 años frente a 58.6% para los de 40-49 años. Algunos estudios sugieren supervivencias equivalentes para el año y cinco años al comparar pacientes jóvenes y añosos.

Indudablemente la edad del receptor influye en la sobrevida alcanzada por el paciente. Los perjuicios que provoca al organismo la edad avanzada y la ERC, principalmente desde el punto de vista cardiovascular, influyen en la supervivencia del paciente trasplantado si se compara con edades menores. La muerte es la principal causa de la pérdida del injerto en este grupo. Sin embargo, el trasplante renal sí se considera una opción terapéutica para la ERC estadio 5 ya que los resultados de supervivencia obtenidos en los pacientes trasplantados para uno, tres y cinco años fueron mayores que los logrados en pacientes dialíticos.

Según los resultados del Registro Científico de trasplantados de 2007, el riesgo de morir en pacientes trasplantados añosos durante los primeros 45 días postrasplante es 2.26 veces más alto que el de los pacientes en lista de espera en HD y permanece elevado hasta los 4 meses. Después de los 18 meses fue 56% más bajo para los trasplantados con respecto a los pacientes en HD. La supervivencia a los 4 años fue de 66% y 51% en ambos grupos respectivamente. Este es uno de los mayores estudios que describe el beneficio del trasplante renal en la supervivencia del paciente PM, el resto están limitados a un solo centro o tienen un número pequeño de pacientes.

En un estudio realizado en Italia, reportan incluso que la sobrevida del paciente PM trasplantado renal de donantes añosos fue mayor que la del paciente dialítico. En otro estudio se comparó el riesgo de muerte de pacientes de 60-74 años en hemodiálisis y trasplantados y este era 61% menor para los que contaban con un implante renal, con una sobrevida media de 4.3 años. Al parecer los nuevos avances en el proceso de trasplante, mejoran la supervivencia del paciente comparado con la del paciente que permanece en diálisis.

La mayor supervivencia de paciente, el menor costo económico y la mejorada calidad de vida percibida que aporta el trasplante renal al paciente PM, comparado con el que permanece en diálisis, hace del mismo la mejor opción terapéutica para este grupo de pacientes, que hoy en día son los que predominan en las unidades de diálisis y listas de espera. La supervivencia de los pacientes añosos con trasplante renal depende de una adecuada selección de los receptores, descartando los que realmente no presenten una aptitud adecuada para someterse al proceso, ya que en la evolución postrasplante influyen factores ajenos al trasplante, que influyen en mayor medida en la mortalidad como por ejemplo la ECV previa entre otros.



Mediana de supervivencia general del implante: 3.3 años.

Gráfico 2. Supervivencia general del implante renal en las personas mayores. CIMEQ.
Enero de 1995-diciembre de 2012.

En este estudio, la supervivencia del implante por su parte fue de 73.7%, 51.3% y 44.0% para un año, tres y cinco años respectivamente con una mediana de supervivencia de 3.3 años. La supervivencia del implante se mide desde el trasplante renal hasta el cese de la función del injerto por enfermedad renal crónica avanzada del implante o muerte del paciente.

Un estudio realizado en años anteriores en el Hospital CIMEQ, reportó una supervivencia del injerto de 68.6% al año y 34.3% a los tres y cinco años para mayores de 60 años. Otros reportan resultados de 76.4%, 71.3% y 54.3% para las fechas anteriormente relacionadas. Gallinat en su estudio encontró 53% de sobrevida a los cinco años, en pacientes adultos mayores con donantes mayores de 75 años. En este caso la mejor supervivencia se relacionó con los que recibieron 2 riñones, un primer trasplante y los que no presentaron complicaciones quirúrgicas.

Para la población general de trasplantados con donante fallecido en el Instituto de Nefrología, según datos de la Organización Nacional de Trasplante, la supervivencia del implante a los cinco años analizada por quinquenios 1994-98, 1999-2003, 2004-08 fue de 31.5%, 26.5% y 40.3% respectivamente para los períodos estudiados, menor que la encontrada en este estudio. La sobrevida al año fue de 55.9%, 44.86% y 59.46% respectivamente. El TR efectuado con un donante vivo mostró mejores resultados.

Cuando se comparan los datos obtenidos en la supervivencia del injerto en la PM, con los reportados para pacientes más jóvenes, se encuentran estudios contradictorios. Algunos estudios como el del Dr. Borroto refieren que existe una mayor supervivencia, estadísticamente significativa, en los pacientes menores de 60 años, principalmente cuando se analiza a los 10 años. Otros sugieren una supervivencia equivalente del injerto entre jóvenes y los que no son tan jóvenes.

Teniendo en cuenta que la principal causa de pérdida del injerto en estos pacientes es la muerte con riñón funcionando, los estudios actuales determinan la supervivencia del implante en la PM, censurando las pérdidas por muerte del paciente, la cual reporta resultados comparables para todas las edades.

La prevención y control de los factores de riesgo que influyen en la mortalidad mejora la supervivencia del injerto en el trasplantado PM. Recientemente, se analiza como responsable también de la menor supervivencia del injerto en el paciente añoso, la edad del donante fallecido. El aumento de la demanda de pacientes en lista de espera, ha obligado a considerar estrategias alternativas para expandir la oferta de órganos,

comenzando a utilizarse los donantes con criterios ampliados, sobretodo en receptores de mayor edad. El uso de riñones de donantes de mayor edad conspira contra el pronóstico a largo plazo del mismo.

En conclusión, la supervivencia del injerto y del paciente con un trasplante renal fue mayor que la de los pacientes en HD, lo que hace recomendable este proceder en todos las PM que se consideren aptos. En la PM las recomendaciones para disminuir el riesgo cardiovascular son similares a las del resto de la población. La prevención de la misma debe comenzar desde etapas tempranas de la ERC y continuar durante la diálisis y el trasplante renal.

Al realizar el análisis univariado para establecer la relación entre los factores de riesgo y la mortalidad en el AM trasplantado renal se encontró una asociación estadística significativa solo para la ECV (RR 2.50 $p=0.022$). No obstante, no podemos subestimar el valor de la HTA descompensada como factor pronóstico de muerte ($p=0.051$). Se considera que este resultado puede estar influenciado por el número de la población estudiada.

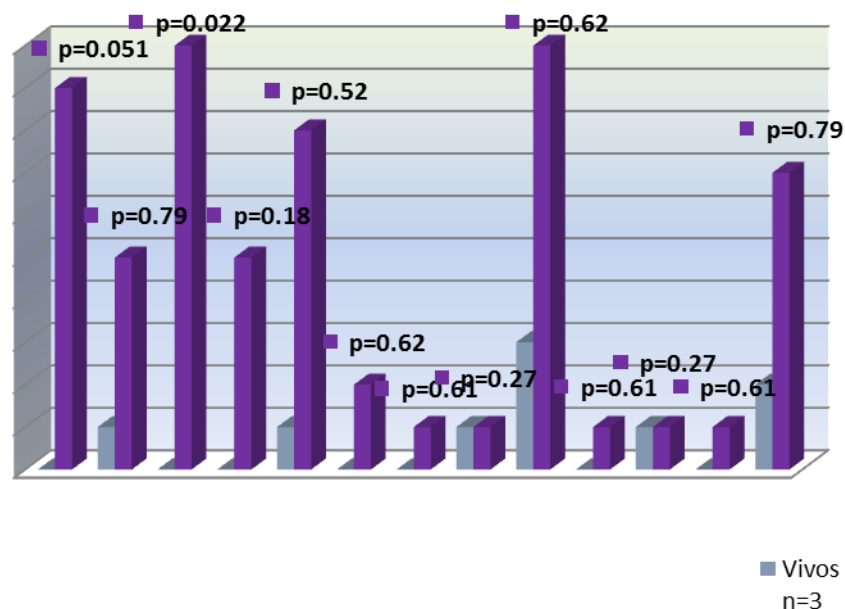


Gráfico 3. Factores pronósticos en las personas mayores trasplantadas renales. CIMEQ. Enero de 1995-diciembre de 2012.

En el estudio realizado por Valdivia, los pacientes con injerto renal y ECV tuvieron una supervivencia de 52%, 37.2% y 0% al 1, 3 y 5 años respectivamente frente a 90% de supervivencia de los que no padecían una ECV en ninguno de los tres momentos. Rao P y Knoll en sus investigaciones también reportan una mayor mortalidad en los trasplantados añosos con ECV. Hatamizadeh por su parte, no encontró una relación significativa entre la angina de pecho y la supervivencia del implante, por lo que consideró que el trasplante renal debe ser considerado una opción en pacientes añosos con esta comorbilidad.

Con el avance en las técnicas quirúrgicas, el empleo de mejores inmunosupresores y la profilaxis antimicrobiana, las complicaciones quirúrgicas, el rechazo agudo y las infecciones influyen cada vez menos en la mortalidad del paciente con injerto renal de todas las edades. Es entonces cuando la ECV cobra importancia fundamentalmente en las personas de mayor edad, que como es conocido presentan un mayor riesgo de daño vascular.

La evaluación cardiovascular y coronaria pretrasplante es esencial en el AM. La coronariografía se indicaría a todo paciente sintomático antes de incluirlo en la lista de espera principalmente en los pacientes mayores de 60 años diabéticos. Aproximadamente, 20-30% de los candidatos diabéticos para TR tienen una enfermedad coronaria significativa, frecuentemente asintomática, por lo que se recomienda en estos tipos de pacientes valorar la realización de una coronariografía antes del trasplante, si padece algún tipo de cardiopatía isquémica.

Los pacientes con angina estable deben ser evaluados con ecocardiografía y estudio gamma gráfico de esfuerzo. Los pacientes que tengan historia previa de infarto miocárdico agudo, angina inestable o pruebas no invasivas con alteraciones importantes, siempre requieren una angiografía coronaria.

La corrección de la lesión coronaria por cirugía o angioplastia transluminal percutánea es de gran valor y mandatorio en los pacientes con una disminución de la función ventricular, una enfermedad coronaria significativa, enfermedad de los tres vasos y en

la angina inestable. Valdivia en su estudio encontró que los pacientes trasplantados renales que no tenían factores de riesgo cardiovasculares, tuvieron una mortalidad significativamente inferior respecto al grupo con un riesgo elevado.

Tras el TR puede progresar la ateromatosis y la enfermedad isquémica cardíaca. También se perpetúa la HVI por la adición de nuevos factores de riesgo cardiovasculares como la dislipidemia, la HTA y la obesidad secundaria al tratamiento esteroideo.

Con el objetivo de disminuir la morbimortalidad por ECV, se recomienda en el primer mes del postrasplante hacer una evaluación que incluya las cifras de hemoglobina y hematocrito, el perfil lipídico, el electrocardiograma, el Rx de tórax y el ecocardiograma, acompañado esto por una evaluación integral en conjunto con cardiología donde se evalúen todos los factores de riesgo y las alteraciones encontradas lo que garantizaría su mejor control. Esta evaluación debe ser repetida cada seis meses hasta los dos años y después anual mientras dure el trasplante, si se encuentran en el paciente 3 ó más factores de riesgo, el seguimiento multidisciplinario debe ser semestral.

En caso de que se diagnostique alguna ECV esta debe ser seguida y tratada en conjunto con la especialidad de cardiología con la frecuencia anteriormente señalada o la que se indique según el tipo y envergadura de la afección diagnosticada. Esto garantizaría un mejor y más especializado manejo de la ECV.

Es de señalar que los esquemas terapéuticos para la ECV en el paciente trasplantado renal no difieren de los que se recomiendan para el resto de la población, aunque si se deben tener en cuenta los ajustes de dosis que sean necesarios para los medicamentos que lo requieran, según la función renal del paciente. En cada consulta médica ambulatoria deben evaluarse y controlarse los factores de riesgo, así como las alteraciones cardiovasculares.

En resumen, La supervivencia del paciente PM mejora cuando recibe un injerto renal. La principal causa de muerte de los pacientes en cualquiera de las modalidades de tratamiento sustitutivo de las funciones renales, fue la cardíaca, constituyendo la ECV

un factor de riesgo para la mortalidad común en ambos grupos. Toda PM puede ser dializada o trasplantada (si desea alguno de estos tratamientos) hasta que se demuestre lo contrario. La visión del nefrólogo ante una PM con una ERC, debe ser integral, independientemente del estadio en que se encuentre, tratando de dominar profundamente todos los cambios y factores asociados que ocurren con el envejecimiento para poder enfrentar y ayudar, en todos los retos bio-psico-sociales que irá presentado nuestro paciente a lo largo de su vida.

Referencias Bibliográficas:

1. Agüero DM. Implementación de cuidados paliativos en la Insuficiencia Renal Crónica Terminal. Rev. Arg. de Gerontología y Geriatria 2018; Vol 32(1):57-67.
2. Ahmed F, Catic A. Decision-Making in Geriatric Patients with End-Stage Renal Disease: Thinking Beyond Nephrology. JCM [Internet]. 20 de diciembre de 2018 [citado 13 de agosto de 2019]; 8(1):5.
3. Aladrén M, Pérez J. Hemodiálisis en pacientes de edad avanzada. Estudio multicéntrico de las sociedades aragonesa y norte de nefrología. NEFROLOGIA.2000; XIX (1):39-48.
4. Albala C, et al. Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE): metodología de la encuesta y perfil de la población estudiada. Rev Panam Salud Pública. 2005; 17(5/6):307–22.
5. Anuario Estadístico de Salud 2012. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. [Infomed]. Cuba; 2013 [citado el 3 junio de 2013].
6. Barón AM, García-Peña ÁA, García PK, Salazar E, Blanco CA, Betancur MC, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes postrasplante renal. Revista Colombiana de Cardiología [Internet]. enero de 2018 [citado 14 de septiembre de 2019]; 25(1):13-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0120563317300840>.
7. Bayarre Vea HD, Álvarez Lauzarique ME, Pérez Piñero JS, Almenares Rodríguez K, Rodríguez Cabrera A, Pría Barros M del C, et al. Enfoques, evolución y afrontamiento del envejecimiento demográfico en Cuba. Rev Panam Salud Pública

- [Internet]. 2018 [citado 11 de junio de 2019]; 1-8. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34891>
8. Benítez O, Raola M. E. Morbimortalidad en diálisis y supervivencia del trasplante renal. En: Arce S. Trasplante renal y ERC. Sistema de leyes integradoras. La Habana: Editorial Ciencias Medicas; 2009.52-68
 9. Benítez PM. Population Aging: Present and Future. Medisur [Internet]. 2017 [citado 13/12/2018]; 15(1):8-11.
 10. Berger JR, Jaikaransingh V, Hedayati SS. End-Stage Kidney Disease in the Elderly: Approach to Dialysis Initiation, Choosing Modality, and Predicting Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease* [Internet]. enero de 2016 [citado 14 de septiembre de 2019]; 23(1):36-43. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier>.
 11. Borroto G, Guerra G, Guerrero C. Trasplante renal como opción terapéutica para enfermos con insuficiencia renal crónica de 60 años o más. *Rev Cubana med.* 2008; 47 (3):45-60.
 12. Candebat O, Rodríguez Z, Rodríguez V, Torres F. Tratamiento hemodialítico y evolución de los ancianos con insuficiencia renal crónica. *MEDISAN.* 2009; 13(5):45-56.
 13. Candelaria BJC, Gutiérrez GC, Acosta CC, Ruiz PFR, Labrador MO, Guilarte DW. Calidad de vida en adultos mayores con enfermedad renal crónica en el nivel primario de salud. *Rev.Med.Electrón.* [Internet]. 2018 Feb [citado 2019 Ago 23]; 40(1): 48-56.
 14. Capote E, Casamayor Z, Moreno J. Variables de laboratorio como indicadores de calidad de vida en las personas mayores con tratamiento sustitutivo de la función renal. *Rev Cub Med MI.* 2010; 39(3):45-59.
 15. Cardinal H, et al. Elderly Recipients. Transplant Group. Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2005; 68(1):345-51.
 16. Carretero GJ, Arévalo LJC. Evaluación clínica y tratamiento de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica. *Revista Clínica Española* [Internet]. agosto de 2018 [citado 14 de septiembre de 2019]; 218(6):305-15.
 17. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System website. <https://nccd.cdc.gov/CKD>. citado 7 de Enero, 2019

18. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, Allot V, Esnault V, Frimat L, et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5):1553–61.
19. Davenport A. Is Hemodialysis Patient Survival Dependent upon Small Solute Clearance (Kt / V)? If So How Can Kt/V be Adjusted to Prevent Under Dialysis in Vulnerable Groups? *Semin Dial* [Internet]. Marzo de 2017 [citado 14 de septiembre de 2019]; 30(2):86-92.
20. Alarcón JRM, Roca MS, Alvarez FG, Navarro PMJ, Perez SF, Garcia HMÁ, et al. Tratamiento sustitutivo renal en el anciano. *Diálisis y Trasplante* [Internet]. julio de 2015 [citado 16 de agosto de 2019]; 36(2):87-92. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1886284515000107>
21. Francisco A, Sanjuán F, Foraster A. Estudio epidemiológico de pacientes ancianos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Nefrol.*2008;28(1):48-56.
22. Gallinat A, Feldkamp T, Schaffer R, et al. Single-center experience with kidney transplantation using deceased donors older than 75 years. *Transplantation* 2011; 92(1):76–81.
23. García LFJ ¿De qué modo la presencia de hipertensión modifica los riesgos clínicos adversos asociados a la enfermedad renal crónica? *Nefrología* [Internet]. febrero de 2013 [citado 14 de septiembre de 2019];(3).
24. García MJ, et al. Acceso vascular permanente en pacientes de edad avanzada que inician hemodiálisis: ¿Fístula o catéter? *Nefrología* 2005; 25:307-14.
25. Gómez F, García S, Luño J. Hemodiálisis en el anciano. En: Jofré R, Lopez J, Luño J, editores. *Tratado de Hemodiálisis*. 2da edición. Madrid: Editorial Médica Jims; 2006.721-36.
26. González Bedat MC, Rosa-Diez G, Ferreiro A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefrología Latinoamericana* [Internet]. enero de 2017 [citado 14 de septiembre de 2019]; 14(1):12-21. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com>.
27. Gutiérrez C, Torrez B. el trasplante renal con donante vivo Propuesta metodológica para lograr una buena ética. En: Valdivia J. *Riñón trasplante renal donante vivo. Estrategias para su desarrollo*. La Habana: CIMEQ; 2012.43-62.

28. Gutiérrez C. HTA y Enfermedad vascular renal en el Adulto Mayor. En: Izquierdo N, editores. Riñón y envejecimiento. La Habana: Editorial Científico- Técnica; 2011.24-33.
29. Gutiérrez C. Nefrología de la tercera edad y programa integral de atención al adulto mayor. En: Izquierdo N, editores. Riñón y envejecimiento. La Habana: Editorial Científico Técnica; 2011.7-10.
30. Gutiérrez C. Nefropatía diabética en el Adulto Mayor. En: Izquierdo N, editores. Riñón y envejecimiento. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2011.21-33
31. Gutiérrez C. Nefropatías crónicas. Caracterización clínico epidemiológica y prevención en los niveles primario y secundario de salud. [Tesis de Doctorado]. [La Habana]: Universidad de Ciencias Médicas de la Habana; 2004.p.7-10.
32. Gutiérrez C. Particularidades de los métodos de suplencia. La diálisis y el trasplante renal. En: Izquierdo N, editores. Riñón y envejecimiento. La Habana: Editorial Científico- Técnica; 2011.45-55.
33. Gutiérrez-Rufín M, Polanco-López C. Enfermedad renal crónica en el adulto mayor. Revista Finlay [revista en Internet]. 2018 [citado 2019 Sep 13]; 8(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld>.
34. Hatamizadeh, P. et al. Recipient-related predictors of kidney transplantation outcomes in the elderly. Clin. Transplant. [citado el 10 de marzo de 2012]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12106>
35. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1680 – 7.
36. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T et al. Risk variables associated with the outcome of kidney recipients >70 years of age in the new millennium. Nephrol Dial Transplant 2011; 26.
37. Heldal K. Renal transplantation is also an option for patients over 70. Tidsskr Nor Legeforen. 2011; 131:2004-7
38. Heras M, Fernández-Reyes M.J, Sánchez R. Implicaciones pronósticas de la enfermedad renal crónica en el anciano. Nefrología. 2010;30(2):151-7

39. Herrera J, González-Miranda M, Robles N, Gregori J. La hipertensión arterial en los pacientes octogenarios. Reflexiones sobre los objetivos, el tratamiento y sus consecuencias. *NefroPlus*. 2011;4(3):18-28.
40. Herrera R, Almaguer M, Chipi J, Toirax X, Castellanos O, Bacallao J, et al. Estudio Epidemiológico en la comunidad de la enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Isla de la Juventud. Cuba. (Estudio ISYS). Premio Anual de la Salud. 32nd ed. Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 41–9.
41. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, Moreno T, Moñux G, Martí-Monrós A, et al. Guía Clínica Española del Acceso Vascular para Hemodiálisis. *Nefrología* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 14 de septiembre de 2019]; 37:1-191. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699517302175>
42. Iglesia P, Heras M, Heras M, Díez JJ. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. *Nefrología* [Internet]. abril de 2014 [citado 14 de septiembre de 2019];(34).Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/modules>.
43. Informe de diálisis y trasplante 2011. Registro Español de Enfermos renales (REER). [citado el 10 de marzo de 2012]. Disponible en: <http://www.senfro.org>.
44. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med* [Internet]. 20 de marzo de 2018 [citado 14 de septiembre de 2019]; 168(6):422. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M17-2640>.
45. Knoll G. Kidney Transplantation in the Older Adult *American Journal of Kidney Diseases*. 2013; 61(5):790-797.
46. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clinical Kidney Journal* [Internet]. 26 de febrero de 2019 [citado 14 de agosto de 2019].
47. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and Nonagenarians Starting Dialysis in the United States. *Ann Intern Med* [Internet]. 6 de febrero de 2007

- [citado 14 de septiembre de 2019];146(3):177. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-146-3-200702060-00006>
48. Kurella-Tamura M, Tan JC, O'Hare AM. Optimizing renal replacement therapy in older adults: a framework for making individualized decisions. *Kidney Int* 2012; 82:261-9.
49. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. [Internet]. 2013 Jan 1 [citado 23 de agosto de 2019] ;3(1):1-150. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
50. López J. Comportamiento de los pacientes ancianos con Insuficiencia Renal Crónica en el programa de hemodiálisis. [citado el 12 de octubre de 2012]. Disponible en: http://trabajos.cin2011.uninet.ed/442/lopez_romero-anciano.pdf
51. Macrae J, Friedman AL, Friedman EA et al. Live and deceased donor kidney transplantation in patients aged 75 years and older in the United States. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 641 – 8.
52. Mármol A, Gutiérrez F, Pérez de Prado J, Robinson D, Pérez A, Alfonso J. Supervivencia del trasplante renal primario, estudio comparativo de tres quinquenios. Instituto de Nefrología, 1994-2008. Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012.
53. Méndez D, et al. El donante en el trasplante renal. Protocolo de estudio y seguimiento de la pareja donante receptor. En: Valdivia J. Riñón trasplante renal donante vivo. Estrategias para su desarrollo. La Habana: CIMEQ; 2012.75-94
54. Méndez D, et al. La preparación del receptor para trasplante renal con donante fallecido. Protocolo de estudio. Nuestra experiencia. En: Valdivia J. Trasplante renal donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Ciudad de la Habana: Editorial CIMEQ; 2013. 224-244
55. Moustakas J, Bennett PN, Tranter S. The information needs of older people who choose supportive care over dialysis: A case study approach [online]. *Renal Society of Australasia Journal*, Vol. 11, No. 1, Mar 2015 [citado 14 agosto 2019]: 6-11.

56. Musso CG, Trigka K, Dousdampanis P, Jauregui J. Therapeutic alternatives and palliative care for advanced renal disease in the very elderly: a review of the literature. *Int Urol Nephrol* [Internet]. abril de 2015 [citado 13 de julio 2019];47(4):647-54. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11255-014-0886-8>
57. Niihata K, Shimizu S, Tsujimoto Y, Ikenoue T, Fukuhara S, Fukuma S. Variations and characteristics of quality indicators for maintenance hemodialysis patients: A systematic review. *Health Sci Rep* [Internet]. noviembre de 2018 [citado 13 de agosto de 2019]; 1(11): e89. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hsr2.89>
58. Pérez-Oliva Díaz JF, Almaguer López M, Herrera Valdés R, Martínez Machín M, Martínez Morales M. Registry of Chronic Kidney Disease in Primary Health Care in Cuba, 2017. *Rev Haban Cienc Med* [Internet]. 2018 [citado 16 de agosto 2019]; 17(6):1009-1021. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2355>
59. Pinter J, Hanson C, Chapman J, Wong G, Craig J, Schell J, Tong A. Perspectives of Older Kidney Transplant Recipients on Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* (2017). 12: 443–453.
60. Roca-Tey R. Servicio de Nefrología. El acceso vascular del paciente anciano en programa de hemodiálisis. *Nefrología Sup Ext.* 2012;3(6):13-20.
61. Souchay Díaz L, Sotolongo León D, Alvarez Gavilán Y, Castillo Duque Md. Complicaciones cardiovasculares y sus factores determinantes en pacientes adultos portadores de Enfermedad Renal Crónica / Cardiovascular complications and their risk factors in adult patients with Chronic Kidney Disease. *Panorama. Cuba y Salud* [Internet]. 2019 [citado 2019 Sep 10]; 14(2): [aprox. 0 p.].
62. Valdivia AJ, Gutiérrez GC, Delgado AE, Méndez FD, Treto RJ, Fernández MI. Epidemiología de la enfermedad renal crónica y los factores de riesgo relacionados con la supervivencia. *Investigaciones Médicoquirúrgicas* [revista en Internet]. 2012 [citado 2019 Octubre 1];3(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/43>.
63. Valdivia J, Delgado E, Gutiérrez C, Méndez D, Treto J et al. El trasplante renal y el impacto de los factores pronósticos. Nuestra experiencia. En: Valdivia J. *Trasplante*

renal donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Ciudad de la Habana: Editorial CIMEQ; 2013. 441-464.

64. Valdivia J, Gutiérrez C, Fernández I. Supervivencia en hemodiálisis y trasplante: factores de riesgo. Madrid: Editorial Académica Española; 2011.
65. Valdivia J. Factores de riesgo para la supervivencia en pacientes renales crónicos en hemodiálisis y trasplante renal. [Tesis de doctorado]. La Habana: CIMEQ; 2007.
66. Villain C, Ecochard R, Bouchet J-L, Daugas E, Drueke TB, Hannedouche T, et al. Relative prognostic impact of nutrition, anaemia, bone metabolism and cardiovascular comorbidities in elderly haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 14 de septiembre de 2019]; 34(5):848-58.

EXPERIENCIA DEL TRASPLANTE RENAL EN PERSONAS MAYORES. HOSPITAL CIMEQ.

Ernesto Delgado Almora, Daymiris Méndez Felipe, Thalía Thaís Gómez Pariente, Julio Valdivia Arencibia, Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Janete Treto Ramírez, Sayli Álvarez Díaz, Sandra Arencibia Larin, Giannis Velázquez Blanco, Eduardo Prieto Méndez.

Introducción

EL trasplante de órgano sólido constituye uno de los avances más relevantes en la historia de la medicina y constituye un procedimiento de la práctica médica, que ha permitido salvar vidas y restaurar funciones esenciales en situaciones en que no existen ninguna otra alternativa médica eficaz comparable.

La prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) en el mundo es del 10-16%, en cuyo caso la terapia de reemplazo renal y el trasplante renal (TR) se reservan para pacientes con progresión irreversible de la misma. El incremento del número de pacientes con ERC avanzada en tratamiento de hemodiálisis y TR constituye una problemática mundial.

Por otra parte, el envejecimiento poblacional, situación que está presente en todos los países del mundo independientemente a su desarrollo económico, en la actualidad se reporta que aproximadamente el 12,3 % de la población mundial es anciana y se espera que para el año 2050 esta cifra alcance el 22 %; este proceso se produce por el aumento de la esperanza de vida secundario a la disminución de la natalidad y de la mortalidad infantil y por edades, entre otros factores, producto de la mejoría de los servicios de salud, esta serie de cambios llevan al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Nuestro país no está exento de este proceso donde más del 20 % de la población tiene 60 años o más.

La ERC se ha convertido en un serio problema de salud, debido al envejecimiento de la población, el incremento de sus factores de riesgo como la enfermedad cardiovascular,

diabetes mellitus, hipertensión arterial, la obesidad, procesos todos con alta frecuencia en los ancianos y por el diagnóstico precoz de la misma. Cada día un número mayor de enfermos que sobrepasan los 60 años necesitan de tratamiento sustitutivo de la función renal y aguardan en los servicios de diálisis en espera de un TR.

La atención médica a pacientes adultos mayores con ERC requiere de nuevas acciones desde la promoción de la salud y la prevención que, de forma armónica, propicien mejores resultados en la atención del enfermo y logren enfrentar la problemática con visión integradora, empoderando al nivel primario de salud como piedra angular del sistema .

Los pacientes de edad avanzada han estado presentes en el desarrollo de la trasplantología observándose un incremento de la edad de los pacientes en listas de espera para la realización de un trasplante de órgano sólido. En la actualidad la edad avanzada no es por si misma una contraindicación para el TR, hoy en día se evalúan a los candidatos según la posibilidad de tener buenos resultados inmediatos y a largo plazo y no en función de la edad cronológica del paciente con ERC.

En nuestro país el TR en los adultos mayores de 60 años constituye una alternativa, viable, adecuada, necesaria y éticamente sustentable. En este sentido, se deben considerar las características inmunológicas asociadas al envejecimiento, los pacientes de más edad pierden los injertos debido al fallecimiento y no al rechazo agudo o crónico, con la edad parece que el sistema inmunológico cuenta con numerosas deficiencias que provocan una disminución de la respuesta al aloinjerto, lo que también explicaría que con la edad sean más frecuentes las infecciones y los tumores. Lo anterior precisa ser muy cuidadosos con el uso de los inmunosupresores y se recomienda usar dosis más bajas de estos fármacos en los ancianos.

La correcta evaluación de los candidatos añosos para TR parece ser crucial en la obtención de buenos resultados, en primer término si son seleccionados de manera adecuada corrigiendo los factores que pueden favorecer la aparición de complicaciones cardiovasculares que les ocasiona mayor mortalidad postrasplante, tienen una calidad

de vida tras el TR mejor que los pacientes de su misma edad y con similar comorbilidad, o enfermedades asociadas como la diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, vasculopatías periféricas, hipertensión pulmonar, enfermedad hepática crónica, que permanecen en régimen de tratamiento en hemodiálisis.

Aunque nadie niega los beneficios del TR en estos pacientes, existen algunos centros que ofrecen cierta resistencia, debido a que la enfermedad aterosclerótica puede predisponer a problemas técnicos de anastomosis vascular, y la vascularización periférica por tanto debe evaluarse cuidadosamente antes del trasplante.

Es preciso prestar especial atención a otros problemas médicos asociados a la tercera edad, como la frecuencia de neoplasias malignas, diagnóstico obligatorio a descartar en estos pacientes previos al TR. La presencia de una neoplasia oculta, con pruebas dirigidas al colon, próstata, pulmón, y de mamas con exploraciones ginecológicas en la mujer, pero este es un reto que debemos enfrentar con mucha profesionalidad y rigurosidad en el cumplimiento de los protocolos establecidos. Solo así lograremos mejores resultados.

Indicaciones del TR

1. Paciente mayores (PM) con ERC en estadio 4 prediálisis, o en estadio 5, que reciben tratamiento en hemodiálisis o diálisis peritoneal con comorbilidades compensadas que cumplen con el protocolo establecido para TR.

Contraindicaciones absolutas

1. Neoplasias malignas activas de corta esperanza de vida.
2. Enfermedades crónicas de corta esperanza de vida menor de un año.
3. Consumo de drogas.
4. Insuficiencia orgánica severa sin posibilidades de correcciones.
5. Psicosis no controlada.

Ventaja del TR en PM

1. El paciente logra salir del tratamiento de hemodiálisis.
2. Mejora significativa de la calidad de vida percibida.
3. Permite desarrollar una función renal aceptable para sus necesidades metabólicas.
4. Menor uso de inmunosupresores (dosis más bajas).
5. Presentan menor número de episodios de rechazos.
6. Disminuyen los gastos económicos al país y a la familia.

Desventaja del TR en PM

1. Mayor reto profesional (estar bien preparado para posibles complicaciones).
2. Mayor complejidad quirúrgica (por su estado vascular y mayor grado de aterosclerosis).
3. Mayor complejidad anestésica.
4. Menor margen de años a vivir.

Consideraciones generales

La edad avanzada no constituye una contraindicación absoluta para el TR. La supervivencia del injerto a largo plazo es inferior a la de los trasplantados más jóvenes, algunos grupos trasplantadores prefieren utilizar donantes más añosos para los adultos mayores. Esto se debe a que (en muchos pacientes) con la edad se produce una disminución progresiva del filtrado glomerular y ya de entrada estos injertos tienen la función renal más reducida. Sin embargo, la mayoría de los estudios sugieren que a corto y mediano plazo (5 años) la supervivencia del injerto es similar a la de los donantes más jóvenes (76% versus 79%).

La atención médica a pacientes adultos mayores con ERC requiere de nuevas acciones desde la promoción de la salud y la prevención que, de forma armónica, propicien mejores resultados en la atención del paciente y logren enfrentar la

problemática con visión integradora, empoderando al nivel primario de salud como piedra angular del sistema.

Resultado del TR en PM. Hospital CIMEQ

En nuestro centro se han realizado 413 trasplantes renales histórico, de los cuales 30 corresponden a pacientes adultos mayores de 60 años, lo que representa el 7.26%, similar comportamiento presentan otros centros en el mundo que oscila entre 6 y 10%, 28 efectuados con donador fallecido (DF) y 2 pacientes con donador vivo (DV).

En la primera etapa del año 1992 al 2009 se efectuaron 12 trasplante y en la segunda etapa del año 2010 al 2019 recibieron trasplante 18 enfermos de los cuales 7 fueron realizados a mayores de 60 años este último año, que significo el 32% del total de realizado, reflejando como el equipo de trasplante, en nuestra institución está enfrentando la actividad de trasplante en adultos de tercera edad.

En la casuística del CIMEQ se encontró un franco predominio del sexo masculino con 73.33%, la edad promedio fue de 64.2 años, el de mayor edad tenía 72 años. El tipo de trasplante más frecuente el donador fallecido con un 93%, lo cual coincide con otra investigación realizada en nuestro país. Un estudio realizado en el Hospital Hermanos Ameijeiras se evidencia que en los enfermos mayores de 60 años, el porcentaje de TR de DV es menor que en los pacientes más jóvenes, lo que igualmente reportan autores foráneos.

Tabla 1. Variables demográficas, tipo de trasplante y tiempo de trasplante relacionado con la edad. 1992-2019. CIMEQ.

Demográfica	Edad (Edad promedio)		60-72 (64,2)
	Sexo	Masculino	21
		Femenino	9
Tipo de Trasplante	Donador Vivo		2
	Donador Fallecido		28
Tiempo de trasplante	Menor de 1 año		6
	Entre 1 y 5 años		17
	Mayor de 5 años		5

Las principales causas de ERC resultaron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus con similar comportamiento en otros centros de Cuba y el mundo donde las mismas incrementan su incidencia con el envejecimiento y por ende son las principales causas de ERC-5 en la tercera edad.

Tabla 2. Causas de enfermedad renal crónica en PM de 60 años. 1992-2019. CIMEQ.

Causa de la ERC	Frecuencia	%
H.T.A.	19	63.33
Diabetes mellitus	4	13.33
Riñón poliquistico	1	3.33
Enfermedad quística medular	1	3.33
HTA + Diabetes	5	16.66

Mención especial merece el tiempo de isquemia fría que se presentó entre 11 y 22 horas, eslabón en la cadena del trasplante de gran importancia por su repercusión en la evolución del TR, causante de injertos afuncionantes primarios, necrosis tubular aguda que al prolongarse en el tiempo puede facilitar la aparición de rechazo, quedando disfuncional el injerto renal, actuando de manera desfavorable a largo plazo. Por tanto, debemos realizar el máximo de esfuerzo para reducir el tiempo de isquemia fría lo más posible, y sin dudas alcanzaremos mejores resultados.

Como se refleja en la tabla 3, al analizar las complicaciones que aparecen en el trasplante post inmediatos se constató un solo paciente con necrosis tubular aguda, sin diuresis que necesito de apoyo hemodialítico, que posteriormente recuperó la función.

Se describen además, dos fenómenos trombóticos, uno arterial y otro venoso, ambos pacientes perdieron la función del injerto y finalmente se le realizó nefrectomía, ambos con situaciones vasculares complejas.

Otro de los aspectos que no queremos dejar de mencionar fue el intento de realizar un TR de DF y no siendo posible, en un paciente de 66 años, diabético e hipertenso, con

ateromatosis generalizada y síndrome metabólico, en el cual realmente fue muy difícil su abordaje.

La infección de la herida quirúrgica se presentó en tres pacientes y su agente etiológico resultó ser el estafilococos, que con el tratamiento impuesto resolvieron. Por otra parte, un paciente diabético presentó una complicación urológica a nivel de vejiga, una fistula urinaria que requirió de varias intervenciones quirúrgicas con ampliación vesical, culminando en la nefrectomía, y a los 4 meses fallece por bronconeumonía.

Tabla 3. Complicaciones pos trasplante en PM de 60 años. 1992-2019. CIMEQ.

Complicaciones	Frecuencia	%
N.T.A	1	3.33
Trombosis arterial	1	3.33
Trombosis venosa	1	3.33
Infección de herida quirúrgica	3	10.0
Fistula urinaria	1	3.33

En nuestro estudio llama la atención que un paciente después de dos años del trasplante se le diagnostica, rechazo mixto por biopsia que no responde al tratamiento impuesto y pierde el injerto renal. Esta situación presente en el seguimiento del TR, será abordada en otros capítulos del libro, debido a su difícil manejo en la práctica clínica.

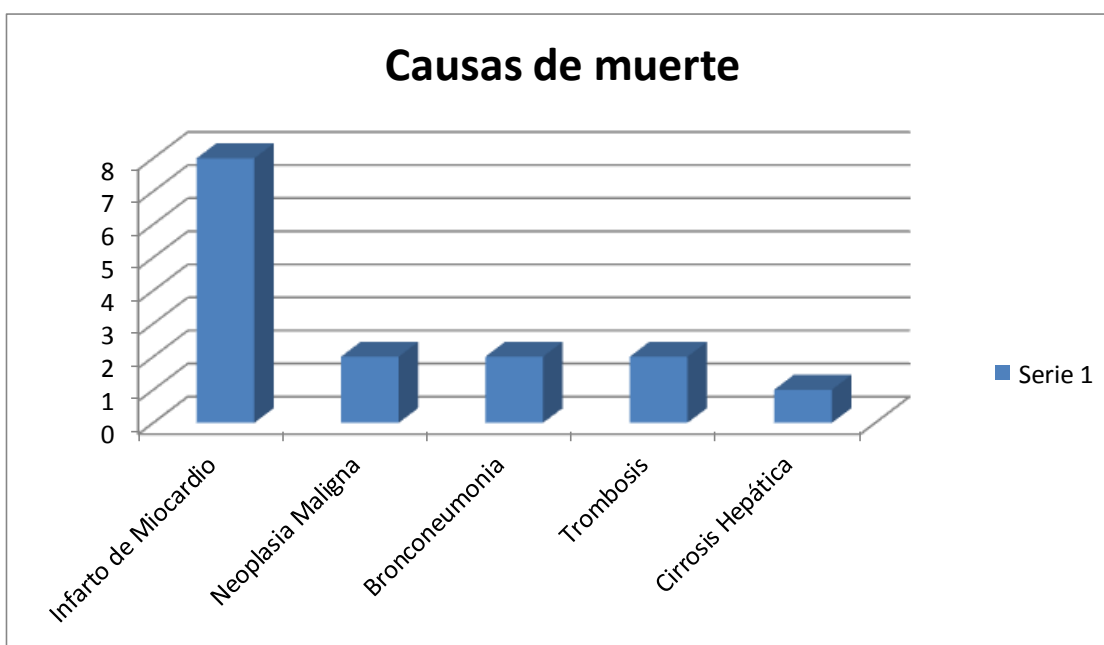
La mayoría de estas complicaciones son potencialmente previsibles, se pueden disminuir, y/o corregir oportunamente si se aplican medidas adecuadas por los médicos y profesionales de la enfermería.

Las principales causas de muerte se muestran en el gráfico 1. El mayor número de pacientes trasplantados fallecieron por enfermedades cardiovasculares, ocho adultos mayores presentaron un infarto agudo de miocardio con función renal conservada, de los cuales cinco eran hipertensos y tres diabéticos e hipertensos. Todos los pacientes fallecidos por infarto agudo de miocardio presentaban dislipidemia mixta como factor de

riesgo asociado, tres de ellos con el diagnóstico de una neoplasia maligna, lo cual coincide con la literatura revisada.

En el estudio realizado en el Hospital Hermanos Amejeiras, se encontró como principal causa de muerte las enfermedades cardiovasculares, no siendo así con las neoplasias malignas.

Gráfico 1. Principales causas de muerte en trasplantados renales en PM de 60 años. 1992-2019. CIMEQ.



Conclusiones

Consideramos que la realización del TR en el PM es posible y con resultados aceptables, incluso comparables a los trasplantes en pacientes más jóvenes. Para obtener los mejores resultados en el PM se preconiza: conocer las características individuales de cada paciente, con todas sus enfermedades asociadas controladas, profundizar en el estado cardiovascular, realización de estudios en busca de neoplasias malignas y acortar todo lo posible la isquemia fría.

Si tenemos en cuenta que en nuestra modesta experiencia de trabajo no hubo incidencia de rechazo agudo postrasplante inmediato, el número reducido de pacientes con necrosis tubular aguda, los escasos fenómenos de trombosis, el haber tenido una sola complicación urológica y que tan solo cuatro pacientes no sobrepasaron el año de trasplante, significa que se logró un buen resultado en este grupo etario.

En nuestro país el TR en la tercera edad constituye una alternativa loable, necesaria, adecuada y éticamente sustentable.

Referencias Bibliográficas:

1. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Enfermedad renal crónica en atención primaria. Bibliomed [Internet]. 2015;22(8)
2. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacion Cal de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet] .República de Cuba. La Habana 2019.
3. Herrera Valdés R, Almaguer López M, Chipi Cabrera JA, Pérez-Oliva Díaz JF, Landrove Rodríguez O, Mármol Sónora A .Prevalence and incidence of chronic kidney disease in Cuba. Clinical Nephrology. 2019.
4. Valdivia Arencibia J. La supervivencia en pacientes renales crónicos en la hemodiálisis y trasplante renal. CIMEQ. 1995-2004. [Tesis doctoral]. La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Medicas "Victoria de Girón", Centro de Investigaciones Médico- Quirúrgicas; 2007
5. Candelaria Brito JC, Gutiérrez Gutiérrez C, Acosta Cruz C, Casanova Moreno MC, Montes de Oca DM. Marcadores de daño, factores de progresión y causas de Enfermedad renal crónica en adultos mayores. Rev haban cienc méd [Internet]. 2019
6. Candelaria Brito JC, Gutiérrez Gutiérrez C, Bayarre HD, Acosta Cruz C, Montes de Oca DM, Labrador O. Caracterización de la enfermedad renal crónica en adultos mayores. Rev. Colomb. Nefrol. 2018;5(2):166-178
7. Terazón O, Vinent MA, Pouyou J. Determinación del grado de enfermedad renal crónica en pacientes hipertensos. MEDISAN [Internet]. 2017 ; 21(1): 19-26

8. Mora-Gutiérrez JM, et al .Enfermedad renal crónica en el paciente anciano. Rev Geriatr Gerontol.2017;52(3):152–158
9. Rodríguez Rodríguez JR, Zas Tabares V, Enríquez Menendez MC. Enfermedad Renal Crónica y envejecimiento. GEROINFO ,2016; 11(1.)
10. Schweineberg J, et al. Experiencia de trasplante renal de donantes y receptores mayores de 60 años en la fundación Valle del lili en Cali, Colombia, del año 2002 AL 2016. Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (2): 89-95
11. Borroto Díaz G, Guerra Bustillo G, Guerrero Díaz C, Infante Suárez A, González Álvarez V. 4. Trasplante renal como opción terapéutica para enfermos con insuficiencia renal crónica de 60 años o más. Rev cubana med .2008:47 (3).
12. Hanson C, Chapman J, Wong, G, Craig J, Schell J. Perspectives of Older Kidney Transplant Recipients on Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 12. 2017: 443–453.
13. Gail A, Reed MS. Organ Donation & Transplants in Cuba: Promising Results, Challenges Ahead. MEDICC Review .2016; 18, (1–2).
14. Moreno Alarcón C. Trasplante Renal en Edad Avanzada. [Tesis Doctoral]. Universidad de Murcia.2019.
15. Herrera Valdés R, et al. Epidemic of Chronic Kidney Disease of Nontraditional Etiology in El Salvador: Integrated Health Sector Action and South–South Cooperation .MEDICC Review, 2019, 21 (4).
16. Ávila Guzmán A. Alteraciones cardiovasculares en el paciente trasplantado renal y su asociación con factores de riesgo. Instituto de Nefrología 2011-2012. . [obtención del grado de Especialista de Nefrología].Cuba. 2012
17. González Fernández T. Complicaciones en el pos trasplante renal inmediato de los pacientes adultos mayores. CIMEQ. 1995-2012. [obtención del grado de Especialista de Nefrología].Cuba. 2013.

INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C Y ENFERMEDADES RENALES

Marcia Samada Suárez, Kenia Yusnarkis Valenzuela Aguilera, Alejandro Roque Valdés, Julio César Hernández Perera, Sheyla Moret Vara.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas más frecuentes de cirrosis hepática y hepatocarcinoma (CHC) a nivel mundial. Aparte de la elevada morbilidad y mortalidad relacionadas con estas afecciones hepáticas asociadas, pueden apreciarse con frecuencia otras manifestaciones (extrahepáticas) como las renales: La más habitual es la glomerulonefritismembranoproliferativa con o sin crioglobulinemia.

En el contexto de las enfermedades crónicas no transmisibles, las enfermedades renales crónicas (ERC) muestran, asimismo, altas tasas de incidencia y prevalencia en muchos países del orbe por lo que se consideran un problema de salud. Una revisión sistemática reporta que la prevalencia global media de ERC en la población general fue de 13,4 y 10,6 % en las etapas de 1 a 5 y de 3 a 5 de ERC, respectivamente.

La manifestación más grave, la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), es la etapa final de esta afección en la que se requieren procedimientos terapéuticos de purificación para suplantar la función renal dañada; entre estos se encuentra la hemodiálisis. Si se tiene en cuenta que la vía principal de transmisión del VHC es el contacto con sangre o sus derivados (como por ejemplo el plasma y los concentrados de plaquetas) infectados y el uso de material contaminado (agujas, jeringuillas y guantes) los pacientes en hemodiálisis constituyen un grupo de elevado riesgo para contraer la infección.

De esta manera se pueden ceñir, a manera de resumen, dos escenarios principales: Los pacientes con infección crónica por el VHC tienen mayor riesgo de desarrollo de ERC y los enfermos con IRCT en hemodiálisis son un grupo con elevado riesgo de

adquirir esta infección con repercusiones negativas en cuanto a la morbilidad y la eventual supervivencia del injerto renal.

En ambos contextos se reconoce como capital el tratamiento antiviral —efectivo y bien tolerado— en aras de reducir la morbilidad y mortalidad.

La erradicación de la infección de este virus ha sido un reto para la comunidad científica. Con los tratamientos de interferón se ha reportado una baja efectividad y la aparición de severos efectos adversos; especialmente en pacientes tratados con hemodiálisis, donde la prevalencia a nivel mundial oscila entre el 2 y el 60 %.

En la actualidad el uso de nuevos antivirales de acción directa (AAD) contra el VHC han mostrado un impacto positivo, tanto en los pacientes con afectación hepática como renales: la efectividad mostrada con estos tratamientos es de aproximada 95 % y la posibilidad de eliminar esta infección viral.

Relacionado con este último aspecto señalado, se ampliará en este capítulo.

Aspectos importantes relacionados con la infección por el VHC

- **Características del VHC**

La infección por el VHC es un grave problema de salud mundial, se estima que entre 130 y 180 millones de personas están infectadas de forma crónica. Ello representa una prevalencia global aproximada del 3 %.

El VHC es un virus ARN de cadena simple que pertenece a la familia flaviviridae, con un genoma de 9,5 KD y un tamaño que oscila entre 55 y 65 nm. Tiene gran heterogeneidad genética con una serie variable de genotipos, subtipos y cuasiespecies.

Se identifican seis genotipos principales (del 1 al 6) y numerosos subtipos denominados con las letras «a» hasta la «k». Los genotipos 1a, 2a y 2b están ampliamente distribuidos por todo el mundo, mientras que otros están restringidos a determinadas áreas geográficas.

Se ha visto como los genotipos responden de forma diferente al tratamiento. En Cuba el genotipo 1 es el predominante.

El genoma viral contiene un marco abierto de lectura único de aproximadamente 3000 aminoácidos, tres proteínas estructurales (core, E1 y E2) y siete proteínas no estructurales o NS (p7, NS2; NS3, NS4A, NS5A y NS5B). Su replicación se produce fundamentalmente en el citoplasma de los hepatocitos, pero también es capaz de infectar y replicarse en otras células como las dendríticas y linfocitos B.

El periodo de incubación más común es de seis a nueve semanas.

- **Vías de transmisión**

La vía fundamental de transmisión es a través de la sangre contaminada, agujas o uso de instrumental médico sin esterilizar o mal esterilizado. Menos frecuentes son las formas de transmisión sexual y perinatal.

Las transfusiones de sangre total y sus derivados fueron hasta 1992 la principal vía de contagio. A partir de ese entonces, con el establecimiento de estrategias sanitarias de pesquisa obligatoria de la sangre y sus derivados mediante la determinación de anticuerpos antivirales de la hepatitis C (anti-VHC) en los bancos de sangre, se logró reducir drásticamente la transmisión del VHC, no obstante persiste la transmisión en grupos de riesgo como los consumidores de drogas intravenosas y hemodializados, entre otros.

- **Evolución clínica**

La evolución natural de la infección aguda o crónica por el VHC tiene una escasa e inespecífica expresividad clínica. El contagio agudo con el VHC produce inicialmente una hepatitis aguda que cursa de forma asintomática y anictérica en más del 75-90 % de los casos, se ha logrado estimar que hasta el 85 % de estos casos evolucionan a una hepatitis crónica.

La hepatitis crónica está definida por la persistencia de la replicación viral con o sin niveles elevados de aminotransferasas por más de seis meses. De los enfermos que evolucionan a esta forma clínica, aproximadamente el 20 al 30 % desarrollará cirrosis en el curso de 20-30 años.

Cuando se revisan estadísticas mundiales se puede advertir el impacto adverso del VHC: Es la causa del 40 % de todos los casos de cirrosis hepática complicada, 60 % de los carcinomas hepatocelulares y 30 % de los trasplantes de hígado en los países catalogados como industrializados.

En el caso de los pacientes trasplantados que poseen, además, infección activa con el VHC, el tratamiento inmunosupresor puede acelerar la evolución a cirrosis hepática y sus complicaciones.

Entre los mecanismos particulares del virus que justifican la persistencia de la infección están su naturaleza de cuasiespecie, la respuesta innata inadecuada, el mantenimiento insuficiente de la respuesta inmune adaptativa y la inducción de tolerancia inmunológica, entre otros.

Otra característica que acompaña a este virus hepatotrópico es la presencia de manifestaciones extrahepáticas. En ocasiones estas constituyen la forma de debut de la enfermedad.

Entre las enfermedades extrahepáticas del VHC que tienen mayor asociación epidemiológica o de las que más se reconoce el mecanismo patogénico encontramos la glomerulonefritis membranoproliferativa con o sin crioglobulinemia, el linfoma tipo B no Hodgkin, la neuropatía periférica, la fatiga crónica, la diabetes mellitus tipo 2 y los síntomas depresivos.

A continuación se ahondará en las afecciones renales.

Infección por VHC y enfermedades renales autoinmunes asociadas

La infección crónica por el VHC se asocia a afecciones renales, tanto en riñones nativos como en trasplantados. Múltiples metanálisis de estudios observacionales reportan relación entre la mayor frecuencia de la disminución del filtrado glomerular y la proteinuria en los pacientes con positividad para el anti-VHC, comparado con los que muestran negatividad para este anticuerpo.

En uno de los estudios, donde se incluyeron 107 356 pacientes se reporta que la presencia de anti-HVC fue un factor de riesgo independiente de proteinuria con independencia de otros factores metabólicos comunes como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad y la dislipidemia.

Como evidencia de esta relación también se ha informado la disminución de la progresión de la ERC en pacientes con infección del VHC que presentaron respuesta viral sostenida después de tratamiento antiviral, con aumento del filtrado glomerular después de seis meses de finalizada la terapia.

La alteración renal que se asocia con la infección del VHC es fundamentalmente glomerular. La lesión reportada más característica es la glomerulonefritis membranoproliferativa, en el contexto de la crioglobulinemia mixta esencial. Le siguen, con mucha menor frecuencia, la glomerulonefritis membranosa y la poliarteritis nudosa, esta última se ha asociado con mayor frecuencia a la infección por virus de la hepatitis B (VHB).

- **Patogenia**

Se plantean diferentes vías patogénicas que conllevan al desarrollo de daño renal mediado por mecanismos autoinmunes. En el contexto de la glomerulonefritis membranoproliferativa, el VHC produce daño glomerular a través de la activación y depósitos de crioglobulinas, así como la formación de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo a nivel de los capilares.

Estos fenómenos son capaces de activar la cascada del complemento y reclutar células inflamatorias; es usual que las crioglobulinas formen parte de estos inmunocomplejos.

También se ha postulado que el VHC puede causar daño túbulo intersticial por efecto citopático directo o a través de la formación de inmunocomplejos.

La crioglobulinemia mixta esencial o tipo II se asocia con la infección por VHC y se caracteriza por la presencia en suero de crioglobulinas o inmunoglobulinas de tipo IgG policlonal e IgM monoclonal que precipitan con el frío. En el crioprecipitado se han encontrado inmunocomplejos con antígenos del VHC, lo que apoya la intervención del virus en la patogenia de la crioglobulinemia.

- **Cuadro clínico y diagnóstico**

En el cuadro clínico encontramos como elemento distintivo la proteinuria de diversa cuantía, microhematuria, grados variables de ERC y lesiones por crioglobulinemia como vasculitis cutánea y artritis.

Los síntomas sistémicos de crioglobulinemia pueden preceder en años a los síntomas renales, en la mayoría de los casos se exhiben en el contexto de una enfermedad hepática ya establecida, pero sin buena correlación entre la clínica y la histología.

El diagnóstico requiere la presencia de un síndrome clínico compatible, casi siempre asociado a vasculitis cutáneas de vasos pequeños, el aislamiento de crioglobulinas del suero, la detección de anti-VHC o del ARN viral, y la biopsia del órgano comprometido con los hallazgos característicos.

En la histología renal, el patrón encontrado con más frecuencia es el de la glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar y la presencia de complejos inmunes a nivel glomerular. Los hallazgos glomerulares más característicos son un aumento de la celularidad glomerular, de la matriz mesangial y la presencia de doble contorno de la membrana basal del glomérulo causado por la interposición de monocitos entre la membrana basal y el endotelio.

Con la inmunofluorescencia se pueden observar depósitos subendoteliales de IgM, IgG y C3. A veces se aprecian lesiones de vasculitis en las arterias renales de pequeño tamaño.

Otros patrones de daño renal asociados al VHC, aunque mucho menos frecuentes, son la glomerulonefritis membranosa sin presencia de crioglobulinas, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y la nefropatía por IgA, entre otras.

Por todas estas razones se apoya, para el diagnóstico oportuno de la afectación renal la realización en todos los pacientes infectados por el VHC de controles anuales de sedimento urinario, proteinuria y filtrado glomerular.

- **Tratamiento**

Todos los pacientes con glomerulopatías asociadas al VHC deben ser tratados con antivirales para eliminar la replicación viral, con independencia de la aplicación de otros fármacos por su origen multifactorial y en relación a la variabilidad de la presentación clínica.

El tratamiento inmunosupresor con esteroides o ciclofosfamida se indica en situaciones de gravedad, como glomerulonefritis rápidamente progresiva, vasculitis gastrointestinal con dolor abdominal o sangrado, neuropatía grave, vasculitis pulmonar con hemorragia alveolar o insuficiencia cardíaca. Siempre que sea posible, el tratamiento inmunosupresor debe ir precedido de la terapia antiviral.

El tratamiento preferido en la actualidad es el rituximab [anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se puede encontrar con los nombres comerciales de Mabthera (Roche), Rixathon (Sandoz) y Truxima (Kern)] combinado con pulsos iniciales de esteroides. En casos de emergencia o en la crioglobulinemia asociada al síndrome de hiperviscosidad, se recomienda la plasmaféresis para reducir la concentración de crioglobulinas.

Infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis

El desarrollo de los procedimientos dialíticos ha permitido el incremento de la supervivencia y de la calidad de vida de los pacientes con ERCT. Sin embargo, pueden presentarse complicaciones, como las infecciosas virales. Entre estas infecciones la más frecuente y la de mayor morbilidad y mortalidad en la actualidad es la causada por el VHC, como ya se ha referido anteriormente. Muchos autores han llegado a caracterizar al VHC como una afección endémica dentro de las unidades de hemodiálisis (UHD). Por lo general se presenta con brotes que afectan a múltiples pacientes.

La prevención de este virus se puede lograr a través del estricto cumplimiento de las medidas de bioseguridad.

El principal factor de riesgo para adquirir la infección por el VHC es el tiempo de permanencia en las UHD. También se ha señalado una relación directa con el mayor número de transfusiones sanguíneas, la elevada prevalencia de la infección por VHC en estas unidades y el antecedente de trasplante renal.

En la actualidad ha dejado de ser un problema la transmisión de estos virus por transfusiones sanguíneas y de los hemoderivados debido al control que se le realiza a la sangre en los bancos, a través de estudios serológicos y de biología molecular. También influye la disminución del uso de la sangre después de la introducción de la eritropoyetina recombinante humana, como parte tratamiento de la anemia asociada a la IRC.

Un estudio que consideró el periodo del 2012 al 2015, incluyó 500 centros de diálisis y 17 000 pacientes en 21 países, mostró un descenso en la prevalencia de VHC (9,5%), pero aún sigue siendo superior si se compara con la población general. La seroprevalencia de VHC en las UHD puede mostrar rangos muy variados, puede ser mayor de 50% según el área geográfica. En Cuba se reportan cifras entre 41,6 y 64% según las series de autores de diferentes provincias.

El mecanismo de transmisión de este virus en la hemodiálisis no está bien esclarecido: se plantean posibles rutas contaminantes que involucran las manos, las máquinas de diálisis y los equipos médicos.

Lamentablemente la infección contraída durante la estancia en un medio hospitalario entre pacientes (transmisión nosocomial), representa en la actualidad la principal vía de adquisición del VHC y es favorecida por la falla en la estricta adherencia a las recomendaciones universales para el control de las infecciones. Por esta razón, cuando se lleva este indicador en las UHD sirve para evaluar la calidad de ese servicio.

Tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C en enfermedades asociadas a la ERC.

El tratamiento de la infección por el VHC en los pacientes con ERC ha sido un reto para la comunidad médica, en especial los que se encuentran en terapias dialíticas y los que presentan trasplante renal. Estas situaciones requieren consideraciones especiales.

Hasta hace varios años el pilar del tratamiento era el interferón más ribavirina. La posterior pegilación del interferón (alfa recombinante) aportó mayor respuesta viral sostenida y sólo una administración semanal, pero sin variación en los efectos adversos; causa de interrupción del tratamiento en la mayoría de los pacientes en hemodiálisis.

La ribavirina, además, no podía ser utilizada —o solo en pequeñas dosis— por agravar la anemia en estos enfermos: esto favorecía la disminución de la respuesta al tratamiento.

En los pacientes con trasplante renal el interferón generalmente está contraindicado por el peligro de rechazo del injerto.

Este panorama desfavorable cambió con la reciente introducción del tratamiento con AAD, libres de interferón: Con estas terapéuticas es posible alcanzar respuestas virales sostenidas de más de 95 %. Los AAD tienen, además, las ventajas de ser administrados

por vía oral, tener una duración de tratamiento relativamente corta, excelente tolerancia y aplicabilidad en la totalidad de los pacientes infectados; aunque existen grupos complejos de tratar como los pacientes con IRCT con filtrado glomerular $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Pero la gran limitación que presenta la poca accesibilidad aún mostrada en los albores del siglo XXI, es la determinada por sus elevados costos de comercialización.

- **Objetivos del tratamiento con AAD en pacientes con afecciones renales**

Se pueden plantear como objetivos de tratamiento con AAD en pacientes con afecciones renales los siguientes:

- Curar la infección por el VHC para prevenir las complicaciones hepáticas (la cirrosis, descompensación de la cirrosis, el CHC), extrahepáticas y la muerte (nivel de evidencia 1A¹).
- Disminuir la transmisión en diálisis y aumentar la supervivencia del injerto renal, en el contexto de la ERC.
- Lograr la respuesta virológica sostenida después de haber finalizado el tratamiento. Para establecer este indicador es ineludible el uso de pruebas diagnósticas moleculares sensibles, con un límite inferior de detección no menor a 15 UI/mL.
- Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la RVS corresponde a la cura definitiva de la infección por el VHC en más de 99 % de los casos.

En los pacientes con fibrosis avanzada (F3 por la escala de Metavir) y cirrosis, la erradicación del VHC reduce la tasa de descompensación de la hepatopatía y el riesgo de CHC. Aunque se debe tener especial observancia de que en estos pacientes la vigilancia del hepatocarcinoma debe mantenerse independientemente de la RVS (nivel de evidencia 1A).

¹ Evidencia 1A significa que el nivel de evidencia (número 1) está condicionado por estudios en los que hay demostración o acuerdo general de que un procedimiento diagnóstico o tratamiento es beneficioso, útil o efectivo. Esto conlleva a que el grado de recomendación (grado A) se basa por evidencias que provienen de metanálisis o de múltiples ensayos controlados, aleatorizados.

- **¿Quiénes deben ser tratados?**

Los pacientes en diálisis y trasplantados renales se consideran una población de alto riesgo de progresión de su enfermedad hepática, por lo tanto deben tratarse, independientemente de la severidad de la enfermedad hepática (nivel de evidencia 1A). La severidad de la enfermedad hepática debe ser evaluada para tomar las decisiones correspondientes con respecto al tratamiento.

- **¿Qué evaluaciones debe realizarse previo al tratamiento con AAD?**

- Determinar el antecedente de tratamientos previos.
- Cuantificación del ARN-VHC.
- Determinar genotipo del VHC.
- Evaluación del nivel de fibrosis hepática por métodos invasivos (biopsia hepática) o no invasivos (elastografía hepática o Fibroscan, marcadores serológicos de fibrosis); los métodos no invasivos son los más utilizados en la actualidad.
- Ecografía abdominal para evaluar las características del hígado y exámenes de hematología y hemoquímica.
- Filtrado glomerular para determinar el estadio de la ERC.

En esta población de pacientes la indicación de la mejor opción de tratamiento con AAD dependerá en primer lugar del grado de ERC determinado por el filtrado glomerular, del genotipo, de la progresión de la hepatopatía, o sea de la presencia de cirrosis o no y de la existencia previa de tratamiento para el VHC.

En la mayoría de los casos si se utilizan combinaciones pangénóticas, no es necesaria la determinación del genotipo para decidir el tratamiento. Sin embargo, puede ayudar a diferenciar reinfecciones de recidivas y a conocer la epidemiología de la infección en escenarios concretos, por ejemplo, en brotes de hepatitis aguda.

Los AAD utilizados actualmente no son efectivos para el VHB, por lo que en pacientes coinfectados (VHC-VHB), su empleo puede provocar la reactivación en aquellos pacientes que son portadores no activos del mismo. Se recomienda descartar siempre

la presencia de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con AAD, y en los casos en que exista una coinfección, monitorizar el DNA-VHB durante el tratamiento y una vez finalizado.

Aunque los datos actuales son escasos, muestran que la reactivación del VHB puede ocurrir con cualquier tratamiento con AAD.

La terapia con AAD en pacientes con ERC debe ser monitoreada por médicos especialistas en el área.

- **Interacciones con otros medicamentos**

En gran parte de los pacientes con infección crónica por el VHC es frecuente la presencia de comorbilidades por lo que estos enfermos pueden recibir, además, múltiples medicaciones. Esta circunstancia puede ocasionar efectos adversos o interacciones medicamentosas que pueden interferir o contraindicar el uso de los AAD.

Algunos estudios muestran que dos tercios de los pacientes pueden tener potenciales interacciones con los AAD, mientras que aproximadamente el 20 % pueden estar contraindicados. En general, se aconseja una revisión cuidadosa de la medicación de estos pacientes.

- **Combinaciones de AAD más utilizadas**

Dado el rápido avance en las investigaciones y desarrollo de nuevas generaciones de antivirales contra el VHC, a continuación exponemos las recomendaciones de tratamiento para los pacientes con ERC de la *Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), *European Association for the Study of the Liver* (EASL), y KDIGO.

Las combinaciones más frecuentes que reciben estos pacientes son:

- Sofosbuvir+velpatasvir,
- Ledipasvir+sofosbuvir,
- Glecaprevir+pibrentasvir,

- Grazoprevir+elbasvir.

Según los genotipos y el grado de IRC los AAD más recomendados:

IRC grado 1- grado 3b

Genotipo 1, 2, 3, 4, 5, 6: sofosbuvir+velpatasvir,sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir, glecaprevir+pibrentasvir,

Genotipo 1,4: grazoprevir+elbasvir.

Genotipo 2, 3, 5, 6: sofosbuvir+velpatasvir, sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, glecaprevir + pibrentasvir.

IRC grado 4- grado 5

Genotipo 1, 2, 3, 4, 5, 6: glecaprevir+pibrentasvir ygrazoprevir+elbasvir (en genotipos 1 y 4).

Se administran en forma de comprimidos por vía oral, la duración del tratamiento es de 12 semanas en la mayoría de los pacientes, pero puede ser más corta o hasta 24 semanas en dependencia del genotipo y de la severidad de la enfermedad hepática.

La combinación de varias drogas antivirales tiene el objetivo de evitar la emergencia de resistencia por mutaciones.

El sofosbuvir, no debe ser administrado a pacientes con un $FG < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ o en diálisis. Es un inhibidor NS5B de la polimerasa con actividad antiviral pangénotípica, que presenta una eliminación renal de su principal metabolito el GS-331007. En los pacientes con ERC los niveles en sangre del metabolito se incrementan notablemente. Aunque, hasta el momento no se ha podido demostrar una posible toxicidad de este metabolito, se recomienda la no utilización del sofosbuvir en este grupo de pacientes.

No obstante, se reportan algunas pequeñas series que lo han utilizado, con tasas de RVS y tolerabilidad similares a las del resto de los pacientes, aunque con un mayor riesgo de deterioro de la función renal.

Tratamiento de los pacientes trasplantados renales y con afecciones renales asociadas al VHC

Todas las drogas actualmente aprobadas pueden ser utilizadas en pacientes con ERC estadios 1 a 3 (FG entre 30-90 ml/min), por lo que los pacientes con afecciones renales asociadas al VHC con criterio de tratamiento, o que hayan recibido un trasplante renal pueden recibir AAD siguiendo las recomendaciones generales.

La decisión de tratar la infección por VHC antes o después del trasplante renal debe individualizarse. El beneficio y el riesgo del tratamiento antes o después del trasplante renal son desconocidos.

En Cuba, hasta el momento hemos podido disponer de AAD como el sofosbuvir y ledipasvir, se han priorizado para el tratamiento a los pacientes con cirrosis hepática y trasplantados de órganos. El colectivo de autores de este capítulo tiene la experiencia de haber tratado una pequeña serie de pacientes con trasplante hepático y renal con estos antivirales, en los resultados preliminares se reporta 100% de RVS a las 12 semanas, pocos efectos adversos y no modificación de las dosis de los inmunosupresores.

Referencias Bibliográficas:

1. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 2018; 67:1477-92.
2. Abad S, Vega A, Diego Rincón D, Eduardo Hernández E, Mérida E, Macías N y col. Eficacia de los antivirales de acción directa en la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis. Nefrología 2017;37(2):158-63.

3. Arús E, Rodríguez L, Almirall P, Dorta Z, Escobedo AA, Galbán E y col. Infecciones del hígado. En: Paniagua M y Piñol F. Gastroenterología y Hepatología Clínica. Editorial Ciencias Médicas 2015;tomo VI, capítulo 155: 1992-2010.
4. Awan AA, Michel Jadou MI and Martin P. Hepatitis C in Chronic Kidney Disease: An Overview of the KDIGO Guideline. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019, In press.
5. Belperio PS, Shahoumian TA, More LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. Hepatology. 2017; 66:27-36.
6. Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, Rocatello D, Ferri C. hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. Journal of Hepatology 2016; 65: S82–S94.
7. Calleja JL, Macias J, Fornis X, Garcia F, Bereguer M, Garcia del Toro M y col . Guía de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). GastroenterolHepatol. 2018; 41(9):597-608.
8. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018.European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2018; 69: 461-511.
9. Esforzado N, Morales JM. Hepatitis C and kidney transplant: The eradication time of the virus has arrived. Nefrología 2019;3 9(5):458-72.
10. Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, Martin P. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis. Dig Dis Sci 2015; 60:3801-13.
11. Fabrizi F, Donato FM, MessaP.AssociationBetween Hepatitis C Virus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Annals of Hepatology 2018; 17(3): 364-39.
12. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. Kidney Int.2004; 65(6):2335-42.
13. González-Horta EE, Marante J, Amador-Cañizares Y. Analysis of hepatitis C virus core encoding sequences in chronically infected patients reveals mutability,

- predominance, genetic history and potential impact on therapy of Cuban genotype 1b isolates. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011; 15(11):1320-7.
14. Hill N, Fatoba S, Oke J, Hirst J, O'Callaghan C, Lasserson D, Hobbs R. Global prevalence of chronic kidney disease- a systematic review and meta-analysis. *PLoSOne* 2016; 11: e0158765.
 15. Kurbanova N, Qayyum R. Association of hepatitis C virus infection with proteinuria and glomerular filtration rate: HCV and kidney. *ClinTranslSci* 2015; 8:421-24.
 16. La Rosa D, Pérez R, de la Cruz B, Suárez E, Hernández O, Sayu P y col. Infección por virus de la hepatitis B y C en pacientes hemodializados. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2016; 15 (6):878-89.
 17. Martínez Miguel P y Sanz Martin N. Afectación renal en las enfermedades infecciosas y neoformativas. *Medicine* 2019; 12(82):4831-39.
 18. Ridruejo E, Galdame O y Laham G. Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus c en pacientes con ERC, en diálisis o trasplantados renales: indicaciones de tratamiento 2018. *RevNefrol Dial Traspl*. 2019; 39 (1): 55-72.
 19. Rojas-Rivera J, Barat A y Egidio J. Glomerulopatías secundarias a enfermedades sistémicas *Medicine* 2011; 10(82):5560-80.
 20. Sicras A, Navarro R, Hernández I y Morillo R. Prevalencia de las potenciales interacciones medicamentosas entre los antivirales de acción directa pangenotípicos y la medicación concomitante asociada a los pacientes con infección del virus de la hepatitis C crónica en España. *GastroenterolHepatol*. 2019; 42(8):465-75.
 21. Söderholm J, Millbourn C, Busch K, Kövamees J, Schvarcz R, Lindahl K, et al. Higher risk of renal disease in chronic hepatitis C patients: Antiviral therapy survival benefit in patients on hemodialysis. *Journal of Hepatology* 2018; 68: 904-11.
 22. Tártara SV. Actualización del tratamiento de la hepatitis por virus C en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *RevNefrol Dial Traspl*. 2017; 37 (3): 172-82.

23. Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, Chennell P, Châtenet FT, Nicolas C, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83:269-93.

RETRASPLANTE, OPCIÓN TERAPEÚTICA NECESARIA PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA.

Janete Treto Ramírez, Julio Valdivia Arencibia, Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Alexander Mármol Sónora, Daymiris Méndez Felipe, Sandra Arencibia Larín, Ernesto Delgado Almora, Saylí Álvarez Díaz, Sheyla Moret Vara, Yodeisis Peñalver Véliz, Anay Jauma Rojo, Thalía Thais Gómez Pariente, Giannis Velazquez Blanco.

Introducción

Cuando los pacientes pierden la función del trasplante renal requieren de terapias de reemplazo con la realización de un nuevo trasplante o la inclusión en métodos dialíticos, donde la hemodiálisis es el más empleado.

Los registros existentes en distintos países han confirmado una progresiva mejoría del trasplante a corto plazo, gracias a la menor incidencia de rechazo agudo (inferior al 15%), por las nuevas terapias inmunosupresoras utilizadas. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo no ha mejorado de forma sustancial, por lo que entre el 20-30 % de los mismos habrán perdido la función del injerto a los 3 años y continuará “cobrando” de un 2% a un 4 % anual.

Las causas de pérdidas del injerto poco después del trasplante son por lo general por rechazo agudo, los fallos técnicos durante la cirugía y la no viabilidad del órgano trasplantado. Cuando la pérdida se produce tardíamente las causas son la Nefropatía Crónica del Injerto (NCI) y la recidiva de la enfermedad de base. La muerte con injerto funcionando es una causa importante de pérdida del trasplante en múltiples reportes, principalmente en países del primer mundo.

Por lo antes planteado, una parte no despreciable de pacientes incidentes en hemodiálisis, provienen de un trasplante fallido, llegando a representar en algunas series la cuarta causa de entrada, siguiendo a los diabéticos, hipertensos y glomerulopatas. En otros reportes la incidencia por dicha causa es del 4% al 10%. Se

estima que del total de pacientes que presentan pérdida del injerto, 40-60% vuelven a la lista de espera y solo del 10-17% son finalmente retrasplantados.

El creciente número de receptores en lista para un nuevo trasplante tendrá implicaciones importantes, ya que el número de casos para trasplantes primarios también aumentan y la disponibilidad de órganos es escasa. No obstante, la mejor supervivencia de los pacientes respecto a los que se mantienen en lista, la relación costo efectiva superior principalmente en pacientes jóvenes y la supervivencia similar del primer y segundo trasplante, permiten considerar esta práctica como un tratamiento válido para nuestros enfermos.

En nuestro país al cierre del año 2019, según datos ofrecidos por el Centro Coordinador Nacional de Trasplante Renal del Instituto de Nefrología, de 3 500 pacientes que reciben hemodiálisis (HD), el 30.02 % habían sido trasplantados previamente, pero de ellos, en listas de espera como candidatos a segundos trasplantes, estaba solo el 13%, un número bien reducido de todos los que estaban en planes dialíticos habiendo perdido previamente un injerto.

Sin dudas, la comorbilidad asociada en este grupo de pacientes, hace que luego de perder su primer trasplante, se reduce de forma significativa la posibilidad de ser candidato a un segundo trasplante. Un estudio realizado por Valdivia y cols. en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, reporta que el 15 % de los trasplantados renales en el periodo 1995-2004 habían recibido un trasplante previo.

Si bien los resultados de los primeros y segundos trasplantes hacen que dicho tratamiento represente la mejor opción, no es tan evidente que un tercer o cuarto trasplante lo sea, especialmente por la escasez de órganos, la probabilidad de rechazo y las dificultades técnicas en el orden quirúrgico, que representa un desafío para los profesionales inmersos en esta compleja actividad.

Establecer las características de los enfermos que retornan a hemodiálisis para retrasplante, revisar los datos disponibles acerca de la supervivencia del implante y del paciente después del segundo trasplante, así como los factores de riesgo relacionados

con la falla del injerto y los aspectos quirúrgicos son algunos de los temas que trataremos en este capítulo.

Características de los pacientes que retornan a diálisis en espera de un nuevo trasplante

Los pacientes trasplantados, con disfunción tardía del injerto, pueden arribar de forma retrasada a métodos dialíticos, a pesar de recibir seguimiento por nefrólogos. La acostumbrada función del injerto durante un tiempo, que puede incluso ser de muchos años y la no dependencia de los procederes depuradores, hacen que en ocasiones se rehúsen hasta inconscientemente a una entrada en tiempo a métodos dialíticos, tanto por el paciente como por los médicos que están siguiendo el caso.

La situación clínica y la calidad de vida de los mismos, dependerán en gran medida de las causas que generaron la pérdida del injerto y de la comorbilidad asociada. Así, por ejemplo, la inmunosupresión prolongada en caso de pérdida tardía del injerto por Nefropatía Crónica o recidiva de la enfermedad primaria, influirá negativamente sobre el aparato cardiovascular. Estos pacientes pueden mostrar factores de riesgo cardiovasculares asociados a la inmunosupresión como la hiperlipidemia y la Diabetes Mellitus de novo.

A estos se le suman los efectos propios de la Enfermedad Renal Crónica avanzada, la uremia y todas sus complicaciones. Para los casos de recidivas de la enfermedad de base, la influencia sobre la salud del enfermo puede ser más negativa, que la propia NCI. Las glomerulopatías recidivantes tienen por lo general mayor pérdida de proteínas por la orina, lo que predispone al paciente a peor estado nutricional, sumado a que muchas veces estas recidivas se tratan con incrementos de las dosis de los inmunosupresores, fundamentalmente a expensas de esteroides, favoreciendo las infecciones. Por estos argumentos aproximadamente una quinta parte de los pacientes que arriban a hemodiálisis fallecen tempranamente por enfermedades cardiovasculares, neoplasias e infecciones, siendo más susceptibles los pacientes mayores de 50 años.

En caso de pérdida precoz de la función del injerto por rechazo agudo, el paciente se habrá sometido a una intensa inmunosupresión con el riesgo de complicaciones tóxicas, hematológicas e infecciosas. Estos llegan con una capacidad disminuida para enfrentar nuevos agentes microbianos. En los casos de pacientes sensibilizados, reconocidos por los estudios inmunológicos realizados, o en aquellos que han recibido más de dos trasplantes previos, se utilizan terapias de inducción cuádruple con el empleo de moléculas biológicas monoclonales o policlonales. Si se suman estos tratamientos, es lógico considerar que cuando estos pacientes finalmente pierden el injerto, retornan a los procedimientos de diálisis con disfunción de las células defensivas y leucopenia. Aunque en ocasiones el conteo total de leucocitos es normal, puede identificarse la reducción de subpoblaciones linfoides, sobre todo para aquellos casos que reciben anticuerpos policlonales o monoclonales, lo que favorece las infecciones de tipo viral.

En los casos del empleo de los pulsos de esteroides, se afecta la adecuada respuesta de las células polimorfonucleares, predisponiendo a mayor incidencia de infecciones bacterianas. Si el rechazo o las complicaciones quirúrgicas, conllevan hacer la nefrectomía del injerto, se sumarían otros nuevos elementos del nosocomio, favoreciendo nuevas complicaciones.

Las dificultades técnicas durante la cirugía (sobre todo a partir del tercer trasplante) provoca en muchas ocasiones que el paciente entre nuevamente al quirófano, incrementando la susceptibilidad a las infecciones nosocomiales. Estos pacientes presentan mayores complicaciones quirúrgicas relacionadas con la anastomosis de los vasos, favoreciendo los sangrados (en ocasiones mortales) y las trombosis vasculares que requieren de nuevas intervenciones. Las complicaciones urológicas son también más frecuentes a partir del tercer trasplante.

La pérdida de los accesos vasculares durante las cirugías (fístulas arterio venosas e injertos vasculares), relacionado con las alteraciones hemodinámicas, hace necesario el abordaje de vasos profundos para la hemodiálisis. El uso de catéteres en urgencias los predispone a un conjunto de nuevas noxas que van desde las, poco frecuentes pero

no ausentes, complicaciones de la instrumentación para colocarlo, hasta las infecciones bacterianas, que pueden arribar por la manipulación de esta nueva puerta de entrada.

Además de las causas que motivaron las pérdidas del trasplante, cabe preguntarse:

¿Es igual la vuelta a diálisis para los pacientes que recibieron un injerto procedente de un donante vivo (DV) versus un donante fallecido (DF)?

Por regla general, el trasplante con DV, supera en supervivencia al fallecido y por tanto retornan menos a diálisis. Como el DV es un trasplante que en más de la mitad de los casos se hace de forma precoz o anticipada (previo a recibir tratamiento dialítico), estos receptores no han tenido el embate de los procederes depuradores, de las infecciones que heredan de este período, del síndrome de malnutrición- inflamación- aterosclerosis, de los trastornos fosfocálcicos, los disturbios cardiovasculares propiciados por las fístulas arterio venosas, entre otros factores. Esto se traduce en que biológicamente son pacientes que en muchas ocasiones arriban mejor a los procederes dialíticos por primera intención.

Otro de los factores de gran influencia en las desigualdades entre las poblaciones de receptores de donantes fallecidos v/s vivos, es que también en la inmunosupresión fueron tratados diferenciadamente. El DV hace menos rechazo del injerto y la intensidad de inmunosupresión es menor (disminuye el empleo de moléculas biológicas y de pulsos esteroideos). El trasplantado con riñón de fallecido por lo general está sujeto a todo lo contrario, protocolos más potentes y de mayor riesgo, su organismo retorna heredando todas las complicaciones o efectos secundarios de estas drogas.

No obstante, para la mayor parte de los autores, la pérdida de un trasplante, por toda una serie de factores de riesgo mencionados, hacen de estos enfermos, un estado muy proclive a complicaciones una vez comenzada la diálisis. Es por ello tan necesario definir correctamente el justo el momento de retornarlos a los procederes depuradores y lo que puede resultar más favorable, trasplantarlo nuevamente antes del tratamiento dialítico, de no existir contraindicaciones.

Supervivencia del injerto renal y del paciente en el retrasplante

El comportamiento de la mortalidad en la mayoría de los pacientes que se incorporan después del fallo tardío del implante, se iguala a la de los pacientes que nunca han sido trasplantados, a pesar de ser pacientes más jóvenes, por las razones antes explicadas, incrementándose la razón de mortalidad de 10-25 muertes por 1000 pacientes al año a 80 muertes por 1000 pacientes al año.

La supervivencia del primer trasplante en relación al segundo trasplante, muestra resultados dispares según la época y la serie publicada. En los años 80 era inferior para el segundo, mejorando a partir de los 90 con la aplicación de nuevas terapias inmunosupresoras. Actualmente los resultados son similares para el primer y segundo trasplante, siendo algo inferior para este último en aproximadamente 5 % (según lo reportado por varias series). Esto se debe a ciertas condiciones desfavorables como la formación de anticuerpos HLA, recibir tratamiento dialítico previo, el mayor intervalo para adoptar un segundo trasplante o tiempo en lista de espera prolongado, entre otros aspectos.

Al analizar lo reportado acerca de la supervivencia del paciente y del injerto después de un tercer trasplante, los datos son escasos. Algunos estudios reflejan resultados variables, siendo para el injerto aproximadamente de 61%- 91% al año. Los informes pequeños sobre las tasas a los a los 5 años varían del 62% al 76%, estando cercanos al 50% en algunas series. Con respecto a la supervivencia del paciente, las cohortes más grandes de receptores de tercer trasplante publicadas en la literatura, informan una tasa al año de 98% - 92.7% y a los 5 años de 97% - 89%. Las principales causas de muerte en esta población son los eventos cardiovasculares y la sepsis. Después del cuarto trasplante de riñón, las tasas de supervivencia del injerto son más modestas, siendo al año de 50 – 87%. El efecto “Centro”, tan reconocido por muchos autores, juegan un papel importante en estos resultados.

En la figura 1, se muestra la supervivencia del injerto renal en Europa, según número de trasplante. Nótese como hay una reducción importante de pacientes que reciben más de dos trasplantes y de la supervivencia.

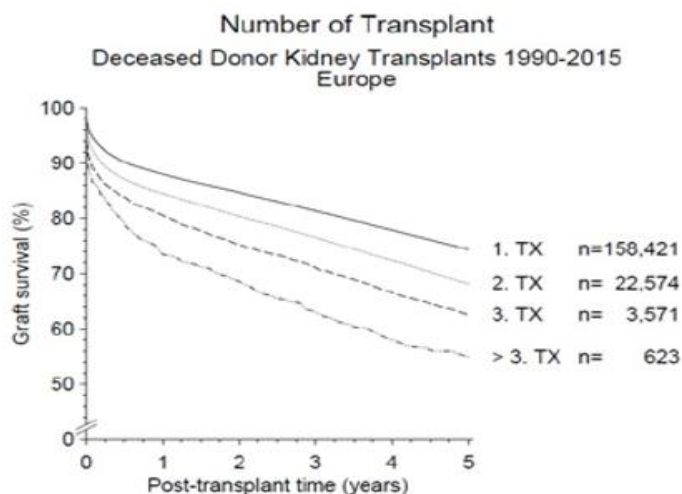


Figura 1. Curva de supervivencia en función del número de injertos renales. Datos de Collaborative Transplant Study a nivel europeo. 2016.

Algunos factores de riesgo relacionados con la falla del injerto renal en el retrasplante

Los pacientes que son retrasplantados de riñón comparten factores de riesgos similares al primer trasplante. También se suman otros diferentes al trasplante renal primario. El profesor Valdivia y cols. investigaron acerca de los factores de riesgo comunes a todos los trasplantes donde se destacan las comorbilidades presentes en los receptores en el momento del trasplante o que han surgido como resultado del tratamiento inmunosupresor, tales como, padecer de Diabetes Mellitus, presentar un Síndrome Metabólico, sufrir de Hepatitis Viral, presentar enfermedades cardiovasculares. Dichas morbilidades en ocasiones reducen la supervivencia del trasplante y aumentan la probabilidad de fallecer con riñón funcionando.

Otros factores de riesgo comunes recaen en las características de las vísceras (proviene de DV o DF, con criterios estándar o expandidos).

Los factores de riesgo que surgen a partir del segundo trasplante suelen incluir la supervivencia del primer injerto, el intervalo y el número previo de trasplantes realizados, la presencia del implante o nefrectomía previa en casos disfuncionales y aspectos inmunológicos esenciales. Sobre estos detalles reflexionaremos.

Varios estudios sugieren que la supervivencia de un primer injerto es un determinante importante en los resultados de trasplantes posteriores, lo que incluye el tiempo de funcionamiento del o de los injertos previos y las causas de pérdidas de los mismos, sobre todo si se relacionó con rechazo agudo.

La supervivencia a largo plazo puede ser un indicador de una respuesta inmunológica baja y una pérdida precoz indicaría una respuesta inmunológica alta. También la supervivencia de futuros trasplantes es más baja si los previos se perdieron por rechazo en los primeros seis meses.

Para los pacientes con trasplantes anteriores que funcionaron por más de tres años, el riesgo relativo de fracaso en las primeras etapas puede disminuir, lo que indica que el momento de la pérdida debe considerarse para la realización de futuros trasplantes y por supuesto para trazar la mejor estrategia en el tratamiento inmunosupresor.

Por otra parte también se discute sobre el efecto de la nefrectomía del injerto no funcionante en la supervivencia del retrasplante, y los resultados son controversiales. Algunas series defienden la realización de un segundo o tercer trasplante sin nefrectomía previa del injerto, por ejercer un efecto protector sobre el futuro trasplante, sobre todo en aquellos pacientes con fallo tardío de la función del injerto previo.

En estos casos la realización de nefrectomía puede incrementar el título de anticuerpos HLA y la posibilidad de rechazo agudo en el nuevo trasplante. Sin embargo, otros autores no encuentran efectos beneficiosos en la supervivencia del injerto según se haya realizado o no la nefrectomía. Tampoco encuentran diferencias en la incidencia de rechazo, ni en las causas de pérdida del segundo injerto. Los injertos no funcionantes después del primer año de trasplante, pueden retenerse in situ con una dosis mínima de inmunosupresión o incluso sin inmunosupresión, siempre que no estén asociados a un proceso inflamatorio crónico o agudo que afecte al paciente y no implique un conflicto de espacio, si se decide la realización de tercer o cuarto trasplante.

En relación a este tema, resulta muy importante la individualización y el análisis detallado en cada caso, para considerar si es necesario realizar trasplantectomía y si ha de realizarse de forma anticipada o en el mismo acto quirúrgico, en aquellos pacientes que reciben un tercer o cuarto trasplante.

En el estudio publicado por Blanco y cols. la trasplantectomía se realiza previamente en la mayoría de los casos que ya han sido trasplantados en más de dos ocasiones, para reducir el tiempo quirúrgico. Otras series como Kousoulas y cols. y Herrera y cols. la realizaron de forma simultánea con el trasplante en el 20% de los casos e incluso un 50% aproximadamente de los mismos no precisaron su ejecución, por no ofrecer conflicto de espacio ni dificultades en la anastomosis de los vasos del nuevo órgano.

Como aspecto relevante los factores de riesgo inmunológicos resultan básicos en el retrasplante, sobre todo el número de incompatibilidades HLA, el porcentaje de anticuerpos anti-HLA circulantes y el tipo de inmunosupresión utilizada. La evidencia científica confirma que los factores inmunológicos influyen en la supervivencia del trasplante a corto y largo plazo. Por ello en el momento de elegir al futuro receptor de trasplante se tiene en cuenta el mayor grado de compatibilidad HLA. Los pacientes que recibirán un tercer o cuarto trasplante renal se asocian a un mayor riesgo inmunológico.

Los candidatos a trasplante deben ser objetos de un estudio periódico de títulos de anticuerpos HLA, el cual debe realizarse mínimo cada 3 meses. Para ello se pueden emplear la técnica de microlinfotoxicidad o hacerlo por el método de ELISA o citometría de flujo, esta última más específica y costosa, empleada por algunos grupos de forma muy limitada en la prueba cruzada en pacientes hiperinmunizados.

En Cuba se estuvo empleando la técnica de microlinfotoxicidad por muchos años, donde se realizaba una evaluación cuantitativa precisando el porcentaje de reactividad anticorpal contra un panel (PRA), clasificando a nuestros pacientes candidatos a trasplante según dichos valores, en no respondedores (0-10%), bajo respondedores (11-50%) y respondedores mayor de 50%. Los pacientes respondedores o hiperinmunizados (mayor de 75%), tendrán menos probabilidad de trasplantarse

aunque la prueba cruzada (Cross match) sea negativa. Cuando estos pacientes logran trasplantarse las curvas de supervivencia del injerto y del paciente son inferiores, cuando se compara con los no respondedores. Es por ello que el porcentaje de anticuerpos anti HLA es considerado una prueba indirecta de compatibilidad HLA.

Los pacientes que han sido trasplantados previamente exhibirán generalmente un mayor porcentaje de PRA. Por dichos motivos resulta conveniente en los hiperinmuneizados a la hora del trasplante, realizar la prueba cruzada no solo con el suero enviado mensualmente al laboratorio de inmunología sino con suero fresco del día, lo que reduciría la posibilidad de rechazo hiperagudo.

La prueba cruzada o Cross Match es de estricta realización en los candidatos a trasplante empleando también las técnicas anteriores. Se ha debatido mucho acerca del método a utilizar en la realización de la misma y su relación con la supervivencia del injerto. La prueba convencional de microlinfotoxicidad detecta aquellos anticuerpos anti-HLA capaces de fijar complemento. Se ha considerado que esta puede ser poco sensible en la detección de grados mínimos de sensibilización. Por dicho motivo, se han desarrollado otras pruebas, como son la técnica de ELISA y la citometría de flujo, esta última es la más sensible de las tres.

La significación de los anticuerpos detectados por la citometría de flujo viene determinada por la aparición de efectos sobre el injerto a corto plazo: mayor incidencia de función retrasada del injerto, rechazo agudo y mayores pérdidas de injertos por este motivo; y a largo plazo: menor supervivencia del injerto en los enfermos con una prueba cruzada convencional negativa y una prueba cruzada positiva por citometría de flujo.

Para algunos autores, hasta un 25% de las pruebas cruzadas convencionales negativas son positivas por esta práctica, motivo por el cual pueden aparecer rechazos agudos en pacientes con pruebas cruzadas “supuestamente negativas”. La presencia de aloanticuerpos contra los antígenos HLA en el suero de los receptores de un trasplante tiene un efecto negativo en la supervivencia del injerto. Los enfermos que

han rechazado previamente un injerto y están en espera de otro, con frecuencia tienen anticuerpos circulantes en la sangre.

Se ha postulado que la ausencia de estos anticuerpos se debe en varias ocasiones, a la falta de sensibilidad en los métodos usados en su detección o a la absorción de éstos por el injerto que se mantiene in situ. La mejoría en la supervivencia del segundo injerto observada en algunos centros que utilizan la citometría de flujo, evita la realización de trasplantes con anticuerpos IgG frente a los antígenos HLA de clase I dirigidos a los antígenos del donante. Por lo costosa de la misma, no se ha podido implementar en muchos países pero sería muy valiosa su aplicación en pacientes hiperinmunizados y en aquellos que se someterá a un tercer o cuarto trasplante.

Al igual que en el primer trasplante, la edad del donante es uno de los factores más importantes que influyen en la supervivencia del injerto. La falta de órganos para trasplante ha hecho que se hayan flexibilizado las exigencias requeridas para la donación de órganos. Se han utilizado vísceras procedentes de donantes de más de 60 años o de 50-60 años con alguna de las siguientes características: fallecimiento por accidente cerebrovascular, creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl o historia de hipertensión arterial. Son los llamados donantes con criterios ampliados o expandidos. Los resultados del retrasplante con este tipo de injertos en cuanto a la supervivencia del injerto son inferiores a los de donantes convencionales, pero su utilización se ha convertido en una necesidad en estos tiempos.

De manera general varios factores que pueden incidir en la supervivencia del injerto en el retrasplante se citan en la Tabla 1. Naturalmente algunos de estos también se presentan en el primer trasplante. Las comorbilidades presentes afectan la supervivencia del injerto y del paciente, independiente del número de trasplante. Dichas enfermedades impiden que el paciente se retrasplante y de lograrlo incrementa la probabilidad de fallecer con riñón funcionante.

Tabla 1. Factores que pueden influir en la supervivencia del injerto en el retrasplante.

<p>1. RELATIVOS AL INJERTO PREVIO Duración del primer injerto. Causa de pérdida. Nefrectomía del injerto</p>
<p>2. RELATIVOS AL RECEPTOR Edad, sexo y raza. Situación clínica antes del trasplante. Índice de masa corporal. Sensibilización o % de PRA</p>
<p>3. RELATIVOS AL DONANTE Criterios expandidos o estándar (edad). Donante vivo o fallecido. Tiempo de isquemia fría.</p>
<p>4. RELATIVOS AL TRASPLANTE Compatibilidad HLA Método para la prueba cruzada. Función inmediata del injerto.</p>

Aspectos quirúrgicos en el retrasplante

En un segundo trasplante la cirugía se realiza en la fosa ilíaca contralateral al primer injerto. Los terceros y cuartos trasplantes suponen mayor dificultad técnica lo que provoca que se extienda el tiempo de isquemia caliente por prolongar el período de las suturas vasculares, mucho más exigentes debido a los cambios ateroscleróticos en los vasos de los receptores, producto de la duración prolongada de los mismos en métodos dialíticos. Al mismo tiempo, la reutilización de campos quirúrgicos conspira con la existencia de fibrosis que obliga a la realización de trasplantes heterotópicos retroperitoneales.

Antes de la cirugía resulta imprescindible realizar estudios vasculares en los pacientes, que incluyen, el ultrasonido doppler y angiotomografía de los posibles sitios de implantación, este último de extrema importancia en terceros y cuartos trasplantes para planificar el lugar adecuado para el implante.

Frecuentemente los terceros y cuartos trasplantes se realizan por vía transperitoneal con movilización de colon derecho o izquierdo, exposición de los vasos ilíacos y de la vena cava inferior y arteria aorta. La anastomosis puede realizarse a la arteria iliaca

común, arteria ilíaca externa o hipogástrica y en ocasiones se hace necesario la unión a la aorta. La anastomosis venosa puede hacerse a vasos ilíacos o a la vena cava. El uréter cuando alcanza un tamaño adecuado se implanta directamente a la vejiga y en ocasiones se necesita del uréter propio del receptor uniéndose ambos por anastomosis termino-terminal.

El acceso transperitoneal se prefiere por varios especialistas. Hagan y cols. lo utilizaron en 13 de 38 terceros trasplantes de riñón. En otro informe, el acceso extraperitoneal no era factible en el 41% de los pacientes, por lo que fue necesaria esta vía. La inserción del injerto en la región transperitoneal tiene también sus inconvenientes, tales como, la mayor dificultad para realizar la transplantectomía futura por presentar fibrosis con órganos intraperitoneales (intestino), y la realización de biopsias en el órgano trasplantado.

Por dichas causas otras series defiende el trasplante extraperitoneal como la de Katrin Kienzl y cols. del Hospital Universitario de Austria, eligiendo el enfoque transperitoneal en un grupo más limitado de pacientes (solo en un 4% de los pacientes sometidos a un tercer trasplante). La fosa iliaca puede utilizarse sin presentar mayor dificultad en casos de transplantectomía precoz, encontrando poca fibrosis perivascular, lo cual facilita en muchos casos la disección. Sin embargo, múltiples laparotomías previas pueden aumentar el riesgo quirúrgico e impedir este abordaje por fibrosis de la región, necesitando del implante transperitoneal o retroperitoneal.

El retrasplante mediante acceso heterotópico retroperitoneal resulta en tiempo quirúrgico más prolongado y el requerimiento en ocasiones de transfusiones en el periodo perioperatorio. Se ha encontrado además una incidencia más alta pero aceptable de trombosis arterial y obstrucción urinaria. Anteriormente se explicaba que en el caso de tercer y hasta cuarto trasplante, no se requiere realizar transplantectomía de rutina antes de la cirugía, ya que ésta puede efectuarse en el acto quirúrgico del reimplante; sin embargo, al utilizar este abordaje puede ser necesaria dicha cirugía porque el índice de complicaciones vasculares y urológicas es mayor.

En algunas circunstancias es preciso la realización de trasplante ortotópico donde la anastomosis de la vena se realiza a la vena renal nativa y la arteria a la arteria esplénica o arteria renal nativa y en ocasiones a la aorta. También el uréter del injerto se anastomosa al uréter del injerto propio por una cirugía termino-terminal. Generalmente el compromiso de la vena cava inferior, es lo que conduce a la realización de esta práctica más compleja.

En la Figura 2 se muestra un trasplante en cavidad abdominal, donde se realizó anastomosis lateral a la aorta y a la vena cava inferior.

En general la cirugía en el tercer y cuarto trasplante resulta en una mayor complejidad lo que incrementa las complicaciones quirúrgicas tanto vasculares como urológicas.



Figura 2. Tomografía con corte sagital donde se observa tercer trasplante en cavidad abdominal y otros dos implantes en fosas ilíacas. Revista Mexicana de Trasplante. 2016.

¿Cuál es la necesidad de realizar terceros trasplantes en Cuba?

En las listas de espera a trasplante, existe un porcentaje no despreciado de pacientes en espera de un segundo trasplante y algo menor para un tercero. Siempre se debate si el motivo de no realizar un número importante de terceros trasplantes se deba a factores

inmunológicos o a la pericia quirúrgica del equipo. Sin dudas ambas son fundamentales.

Un trasplante exitoso, mejora la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes si se compara con su permanencia en diálisis.

Cuba tiene implantado y bien desarrollado el estudio inmunológico de estos pacientes, donde la mayor parte de los equipos prefiere la realización del Cross Match con suero fresco para el caso de los terceros trasplantes. También el laboratorio de Inmunología, a solicitud de los médicos tratantes, pueden hacer estudios de anticuerpos, cualitativos y cuantitativos. Con ello se evita enfrentar al paciente a los mismos antígenos con el que perdió el injerto previo. De hecho se está haciendo Cross Match virtual, y realizando citometría de flujo a los pacientes que más compatibilidades tienen dentro de esta primera clasificación.

Es norma cubana que para facilitar el mejor resultado de los retrasplantes, se ofrece prioridad con riñones de criterios estándar, preferiblemente de menos de 40 años. Para el caso de los terceros, tarea que tiene pendiente la trasplantología cubana, sería necesario crear un ambiente a favor de facilitar el entrenamiento quirúrgico y nefrológico necesario para enfrentarlos, por la complejidad que entraña.

Conclusiones

A pesar de que el trasplante renal es la mejor opción para numerosos pacientes, muchos retornan a hemodiálisis sin recibir un nuevo trasplante, aumentando de esta manera la lista de espera.

Los resultados del retrasplante comparativamente son generalmente inferiores a los primeros, pero incrementa la calidad de vida y supervivencia del paciente cuando se compara con aquellos que se mantienen en métodos dialíticos. Las investigaciones que informan sobre la supervivencia del paciente y del injerto a partir del tercer trasplante son escasas, pero al parecer se sigue estando a favor de su realización versus mantenerlos en diálisis.

Algunos factores que pueden influir en el retrasplante son la duración del primer injerto, las causas de pérdida del mismo y la formación de anticuerpos HLA tras la pérdida del injerto anterior. La cirugía a partir del tercer o cuarto trasplante puede resultar más compleja por dificultades vasculares del receptor y fibrosis extraperitoneal en las áreas habituales del implante, requiriendo la inserción del injerto en regiones transperitoneales, retroperitoneales o de forma ortotópica.

Referencias Bibliográficas:

1. Alfonso H, Santos J, Michael J, Womer K. Analysis of Risk Factors for Kidney Retransplant Outcomes Associated with Common Induction Regimens: A Study of over Twelve-Thousand Cases in the United States. *Journal of Transplantation*. <https://doi.org/10.1155/2017/S132672>.
2. Arce Bustabad S. Sistema de leyes integradoras del trasplante renal: Una visión panorámica. En: *Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica. Sistema de leyes integradoras*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. 7-21.
3. Arce J, Rosales A, Caffaratti J, Montlleó M. Retrasplante renal. Factores de riesgo y resultados. *Actas Urol Esp*. 35 (1); 2011.
4. Arias Rodríguez M, González Cotorruelo J. Resultados del trasplante renal. Supervivencia del paciente y del injerto. En: *Trasplante renal*. Madrid: Editorial Panamericana; 2007. 238 -242.
5. Arias Rodríguez M. Return to dialysis after transplantation. *Kidney Int* 2002; 61(80): 585-88.
6. Bennett WM. The failed renal transplant: *Semin Dial* 2005; 18: 118-119.
7. Caldes Ruisánchez S, Marcén Letusa R, Amezquita Orjuela Y, Fernández Lucas M, Rivera Gorrín M, Galiano Álvarez C. Vuelta a diálisis del paciente trasplantado renal. *Nefrología* 2009; 29(1): 23-40.
8. Campistol JM. Nefropatía crónica del trasplante. *Nefrología* 2008; 5: 17-20.
9. Cruz-Santiago J, Bernáldez G, Meza Guillermo, Moreno PI. Retrasplante como opción terapéutica en la enfermedad renal crónica terminal: a propósito de un tercer trasplante. *Revista Mexicana de Trasplante*. 5(1); 2016.

10. Gregoor Smak. Infections after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 63: 1528-32.
11. Herrero E, Portillo JA, Ballesteros R, Correias MA, Domínguez M. Experiencia en terceros, cuartos y quintos trasplantes renales y sus complicaciones. *Arch. Esp. Urol.* 2017; 70 (10): 815-823.
12. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evolution, classification and stratification. Definition and classification of stage of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(5): 1-230.
13. Kendrick E A. Managing the failing allograft. *Semin Dial* 2009; 18: 529-39.
14. Marcen R, Fernández A, Fernández M, Terruel JL. Retrasplante. *Nefrología* 2009; 29(Sup. 1): 62-71.
15. Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Resultados del programa de trasplante renal con donante fallecido en Cuba, 1970-2011. Libro trasplante renal con donante fallecido, estrategias para su desarrollo 2013, Editorial CIMEQ. Capítulo 35.p. 625-640. ISBN: 978-959-238-151-3.
16. Mármol A, Pérez A, Muñoz L, Arce S. Program of kidney transplantation in Cuba. *Transplantation. Proceeding* 2009; 41: 3505-07.
17. Mármol A, Enamorado A, Hidalgo O, Gutiérrez F, Leyva C, Borroto G, Valdivia J, Florín J, Hernández M, Curbelo L, Matos A, Serra J, Chang A. Trasplante renal con donante cadáver, 2015-2018, Cuba. *Rev Mexicana de Tx* 2019; 8 (supl 1). S 171. ISSN: 2007-6800.
18. Mármol A, Abdo Cuza A, Pérez A, Arce Bustabad S. Tamaño mínimo de la lista de espera para la expresión clínica de la compatibilidad HLA. Decimotercera Ley. En: *Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica. Sistema de leyes integradoras*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. 146-148.
19. Mármol A, Arce S, Brito A, Trujillo Y. Papel de la inmunología en el trasplante renal con donante fallecido. En *Trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo*. La Habana: Editorial CIMEQ; 2013.
20. Ortega F. *Trasplante renal*. España. Madrid: Editorial Panamericana; 2007.

21. Treto Ramírez J, Valdivia Arencibia J, Méndez Felipe D, Gutiérrez Gutiérrez C. El retorno a diálisis en el paciente trasplantado renal. En Trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. La Habana: Editorial CIMEQ; 2013.
22. US Renal Data System 2003. Am J Kidney Dis 2003; 42(5): 1-230.
23. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Fernández Madero I. Supervivencia en hemodiálisis y trasplante renal: factores de riesgo para la supervivencia en hemodiálisis y trasplante renal. Madrid: Editorial Académica Española; 2011.

ATENCIÓN DEL PERSONAL DE ENFERMERÍA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Caridad Pedro Zamora, Tania González Fernández, Daymiris Méndez Felipe, Thalía Thais Gómez Pariente, Julio Valdivia Arencibia, Jorge Luis Leiva Torres, Digna Noriega García, Caridad Rojas Mosquera, Giannis Velázquez Blanco.

Introducción

Los trasplantes renales han supuesto en los últimos tiempos un avance en el sistema sanitario que abre una amplia puerta a la esperanza a numerosas personas cuyas expectativas de vida estaban seriamente amenazadas. El trasplante renal (TR) es la mejor opción para los pacientes afectos de Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) en términos generales. Mejora tanto la supervivencia como la calidad de vida de ellos en comparación con las otras técnicas sustitutivas de la función renal.

Hoy en día, la supervivencia de los pacientes trasplantados ha aumentado enormemente y las complicaciones cada vez son menos. El cuidado a estos pacientes desde la prevención de riesgos, la educación sanitaria enfocada a los auto-cuidados, la formación e implicación de los familiares, la observación clínica, el acompañamiento y la suplencia en su caso, ha implicado un desarrollo de la enfermería, desarrollando las habilidades específicas que colaboran en gran medida al éxito del trasplante.

La atención al trasplantado supone un gran reto para enfermería, puesto que son pacientes sometidos a una cirugía mayor que precisan de múltiples cuidados, las labores que enfermería ha realizar consisten en cubrir todas las necesidades que tanto ellos como sus familiares presenten, buscando una mejoría en la calidad de vida de ambos. La función principal del enfermero en una unidad de TR es promover la adhesión al tratamiento, la educación sanitaria y el acompañamiento.

El cuidado de enfermería no solamente va dirigido a la recuperación de la intervención quirúrgica o del riñón trasplantado, sino que irán encaminado a detectar precozmente cualquier complicación, evitar las infecciones, reducir la ansiedad del paciente y de su familia, así como educar al paciente y su familia en el autocuidado.

El personal de enfermería que trabaja en sala de trasplante o hemodiálisis recibe una preparación previa para asumir el cuidado de este tipo de enfermos. Estos conocimientos facilitarán una mejor comprensión de cada enfermo en particular, así como la problemática que conlleva el cuidado del injerto renal, la diálisis que puede requerir en los primeros días postrasplante y la psicología del enfermo renal, entre otros.

En la actualidad el trasplante de órganos y tejidos es el proceso estrella de todos los hospitales, los avances de la medicina en este ámbito, conjuntamente con otras disciplinas, permiten que cada día se consigan más logros y que la calidad de vida de estas personas sea cada vez mejor. Los profesionales de enfermería hacen parte del grupo interdisciplinario de los programas de trasplante y son quienes aseguran que el paciente cumpla con lo inherente a cada etapa del proceso, para lo cual desempeñan diferentes roles a fin de posibilitar el cuidado integral del paciente, los cuales hacen que su actuar trascienda más allá de actividades por cumplir, pues debe planear, cuidar, acompañar, ejecutar y evaluar, lo que implica largas jornadas de trabajo, y el aporte de herramientas necesarias para un cuidado integral. En este contexto, la práctica en enfermería se desenvuelve en base a una serie de competencias, conocimientos, habilidades y actitudes que debe desarrollar para conseguir ese grado de excelencia al que todos aspiramos.

Cuidados de enfermería en el pre-TR

El ingreso hospitalario para someterse a un TR, supone quizás, una de las situaciones más estresantes a la que se verá sometido el paciente con ERCA en tratamiento sustitutivo. No en vano, se trata de una situación marcada por la urgencia, ya que excepto cuando se trata de una donación de vivo, estos ingresos no están

programados, y por la incertidumbre del paciente ante un futuro próximo desconocido, aunque sea esperanzador.

Ante esta situación, marcada por la urgencia y la ansiedad que presenta el paciente, los cuidados de enfermería para la preparación de la entrada en quirófano del mismo, deben contemplar, además de la información detallada sobre los pasos a seguir desde el ingreso, la realización de todos los procedimientos necesarios para la evaluación del paciente, descartando así potenciales contraindicaciones para la intervención, así como para controlar los factores de riesgo inherentes al TR.

La enfermera del servicio de trasplante, al recibir al posible receptor debe ser muy cuidadosa en su explicación inicial, tratando de infundir la mayor confianza y seguridad, pues es de esperar, que tanto el receptor como la familia lleguen al servicio de TR muy nerviosos.

Durante el recibimiento del candidato a TR el enfermero procederá cumpliendo los siguientes pasos:

1. Presentación al paciente y/o al acompañante con nombre y categoría profesional, así como el equipo de enfermería que lo va a cuidar, tanto en la preparación como en el postrasplante.
2. Acompañar al paciente a la habitación y ayudará a instalarse.
3. Medir signos vitales.
4. Pesar y tallar al paciente.
5. Realizar la evolución de enfermería donde incluirá las características de la diálisis, tanto si es peritoneal como si es hemodiálisis insistiendo en:
 - Tiempo transcurrido desde la última sesión de diálisis
 - Peso seco
 - Ganancia de peso interdiálisis
 - Diuresis residual.
 - Alergia a medicamentos.

El conocimiento de estos elementos podría prevenir problemas que serían de suma importancia de cara a una cirugía tan importante como es un TR, como pueden ser las arritmias cardíacas producidas por la hiperpotasemia, así como las alteraciones a nivel cardiorrespiratorio debido a una alteración de la volemia.

6. Informar al paciente con lenguaje comprensible sobre las pruebas y exploraciones que se le van a realizar y sobre la situación, composición y características de la unidad de TR y el personal que lo va a atender, así como brindar soporte psicológico, seguridad y confianza ante la incógnita del futuro proceder. Para ello se explorarán aspectos que pueden aumentar la ansiedad del enfermo tales como: inquietudes relacionadas con el proceso de hospitalización, procedimientos terapéuticos, dieta, higiene, autocuidado. Se valorará si el paciente presenta potencial de incumplimiento terapéutico conducta que puede ensombrecer el pronóstico.

7. Informar al paciente que debe permanecer en ayunas para la posible cirugía: Especial mención en este apartado merecen los pacientes diabéticos, ya que, si fuera necesario administrar glucosa, se hará en forma de sueros glucosados según las indicaciones médicas.

8. Extracción de sangre para complementarios de urgencia: a todo posible receptor de un injerto renal deben realizarse una serie de exámenes hematológicos previos a la cirugía para detectar alteraciones que pueden incluso contraindicar de manera transitoria el trasplante o que pueden resolverse antes de someterlo a un acto quirúrgico. Entre ellos se encuentran:

- Hemograma completo con diferencial.
- Coagulograma completo.
- Hemoquímica que incluye: creatinina, urea, ácido úrico, transaminasas, proteínas totales y albúmina, glicemia.
- Hemogasometría e Ionograma.
- Confirmación del grupo sanguíneo.

8. Electrocardiograma

9. Remitir al paciente al Servicio de Radiología para que se le efectúe el Rx de tórax.

10. Si este paciente presenta alguna condición por la que requiera hemodiálisis pretrasplante el facultativo nos indicará la prescripción de la misma. Estas generalmente son diálisis cortas en aras de resolver un trastorno electrolítico-metabólico o sobrecarga hídrica y siempre sin heparina para prevenir hemorragias durante la intervención.

Una vez que el nefrólogo informa que el paciente puede ser trasplantado y bajo indicaciones médicas se realizan las siguientes acciones con el receptor:

- Preparación de la piel: se indica rasurado de la piel de abdomen, pubis y muslos. Además se realiza baño completo con soluciones jabonosas antisépticas.
- Quitar esmalte de uñas.
- Canalización de vena periférica.
- Administración de la medicación del protocolo de inmunosupresión: se administran fármacos inmunosupresores según prescripción médica.
- Administración de profilaxis antibiótica.
- Protección de la fístula arterio-venosa (FAV) Protegerá con vendaje el brazo portador del acceso vascular para asegurar su no utilización.
- Vaciado de peritoneo si diálisis peritoneal.
- Verificar la retirada de prótesis dental.
- Colocar un gorro para recoger el cabello.
- Traslado del paciente e historia clínica al salón de operaciones.
- Cumplimiento de otras indicaciones médicas.

11. El personal de enfermería debe de brindarle información necesaria a los acompañantes, en lo inherente a:

- Donde esperar hasta que el paciente regrese a la habitación.
- Ubicación de la cafetería o comedor.
- Duración de la operación.

- Si el paciente será enviado a la UCI para su recuperación.
- Cómo informar una vez concluida la intervención.
- Apoyo psicológico

Observaciones/Precauciones

- El paciente debe estar informado sobre la posibilidad de que sea o no el receptor elegido finalmente, evitando crear con ello falsas expectativas.
- Debido a la urgencia con que se requiere la presencia del paciente puede ser necesario proporcionarle los medios oportunos para la comunicación con su familia.
- Hay que poner especial atención a los pacientes que reciben la noticia negativa de que no van a ser trasplantados, procurando transmitir tranquilidad y comprensión ante la reacción de los mismos y familiares.
- Facilitar medio de transporte al paciente no apto para el TR, en caso necesario.

Cuidados de enfermería en el post-trasplante inmediato

Los cuidados necesarios tras la realización del TR abarcan diferentes áreas que han de ser periódicamente evaluadas. Es necesario un cuidadoso seguimiento del paciente trasplantado, sobretodo en el postoperatorio inmediato.

El personal de enfermería que trabaja en la unidad de cuidados intensivos y se ocupa de la recepción del paciente trasplantado de riñón juega un papel fundamental en el desarrollo del postoperatorio inmediato. Su cualificación y sus conocimientos van a permitir una mejor vigilancia, control y la detección precoz de problemas en la evolución de este tipo de cirugía.

Los receptores de TR permanecen generalmente en la unidad cuidados especiales entre 48 y 72 horas tras la cirugía lo cual estará en dependencia de las características de cada centro y las particularidades evolutivas de cada paciente. Lo importante en este período es el aislamiento y la vigilancia estrecha de la morbilidad que puede presentarse en este periodo.

Por las características especiales de los pacientes trasplantados y la inmunosupresión intensa que recibe antes de su salida del salón, la enfermera orientará una limpieza general del mobiliario, el piso, las paredes y los equipos, y aplicación de solución desinfectante orientada en ese momento.

Los cuidados de enfermería estarán encaminados a favorecer la supervivencia del injerto evitando y detectando precozmente las posibles complicaciones.

Previamente a la recepción del paciente, el personal de enfermería se habrá dedicado a preparar la habitación con todos los recursos materiales necesarios para un óptimo recibimiento. De todas formas y antes de su llegada, se llamará a quirófano para saber en que condiciones hemodinámicas llegará el paciente y para informarnos de las drogas que traerá. Básicamente el material que encontraremos en la habitación es el siguiente:

- Respirador, filtro o nariz y venda para sujetar tubo oro-traqueal
- Monitor con: electrodos y cables correspondientes para monitorizar frecuencia cardiaca y respiratoria, cable conectado a sensor para pulsosimetría continua, cable conectado a transductor para presión arterial cruenta. Si no trae catéter arterial usaremos un manguito de presión para presión arterial incruenta, cable conectado a transductor para presión venosa central.
- Aspirador de alto vacío y sondas de aspiración para aspirar secreciones.
- Ambú conectado a toma de oxígeno, tubo en T y mascarilla de oxígeno
- Tubos de analítica para muestras de sangre. Tubos para urocultivo
- Porta suero con banco de llaves y con bombas de infusión para administrar sueroterapia
- Bombas de jeringa para administrar perfusión continua, u otros fármacos si fuesen necesario.
- Urinómetros para conectar a sonda uretral y catéter ureteral si lo trajese

- Bolsas con alargaderas para conectar al drenaje renal
- Contenedor de plástico para recoger orina de 24 horas.
- Termómetro
- Glucómetro
- Electrocardiógrafo
- Gráfica de registro de UCI

Recepción del paciente. Protocolo de ingreso

A su llegada a UCI el paciente suele encontrarse bajo los efectos de la sedación y la analgesia. En ocasiones llegará intubado, y conectado a un respirador portátil, se intercambia este respirador por el que ya tenemos preparado en la habitación y se comprueba que ventilan ambos campos pulmonares.

- Monitorizar la presión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria, presión venosa central y temperatura. Anotamos todos estos parámetros en la gráfica de control de UCI para tener un registro primario de la situación hemodinámica del paciente a su ingreso en la unidad.
- Suele traer canalizada una vía central (yugular o subclavia) donde se conecta la sueroterapia.
- Extraer muestras sanguíneas (hemograma, bioquímica, tiempos de coagulación, gasometría venosa y arterial) y se envían a laboratorio a excepción de la gasometría arterial que la analizamos en un gasómetro que tenemos en la unidad, obteniendo los resultados en unos minutos. Esto permite corregir precozmente alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base. Medimos glucemia y realizamos electrocardiografía.

- Conectar la sonda uretral al urinómetro. Fijarse en la existencia de orina, en el volumen y en las características de esta (orina concentrada, diluida, hematuria) Hacer urocultivo y comenzamos a recoger orina de 24 h.
- Revisar los brazos en busca de la fístula arterio-venosa y .nos cercioramos del buen funcionamiento de esta. Colocar un apósito en el brazo para que se sepa de su existencia y no se tome la tensión arterial con manguito en ese lugar. En su defecto puede que el paciente se haya estado dializando a través de un catéter peritoneal. Es importante el buen mantenimiento de estos porque puede que el paciente necesite dializarse los primeros días postrasplante.
- Revisar la zona en la que se encuentra la herida quirúrgica, normalmente en fosa ilíaca derecha y nos aseguramos que los apósitos están limpios si estuviesen manchados de sangre indica que la herida está sangrando y deberemos estar más atentos a ella.
- Revisar las características del débito del drenaje y su cuantía. Es importante estar alerta si fuese muy hemático y abundante.
- Observar el estado, coloración y temperatura de la piel. Probablemente el paciente se encuentre hipotérmico por lo que se cubre con una manta.
- Completar la gráfica de control de UCI anotando nombre y apellidos del enfermo, edad, talla y peso diagnóstico, alergias conocidas, hora y fecha de llegada, constantes vitales, administración de fármacos, sueroterapia, existencia de vías centrales, periféricas, drenajes y sondajes.

En todo momento se debe tener presente que este tipo de enfermos van a estar inmunodeprimidos por lo cual requieren un aislamiento protector. Es fundamental por tanto, el lavado de manos y el uso de guantes y mascarillas al acercarse a ellos o al realizar cualquier técnica.

Primeras 24 horas de estancia en UCI

1. Si el paciente se encuentra intubado se iniciará el destete del respirador tan pronto como sea posible. El enfermo deberá demostrar que es capaz de mantener una buena saturación y fuerza inspiratoria con el tubo en T para extubarlo. Tras la extubación se coloca un ventimask al 40% o al 28% y finalmente si lo tolera se deja con unas gafas nasales a 2 o 3 l/min.
2. Se irá aumentando el intervalo del control de las constantes vitales si el paciente está estable, así pasaremos de cada media hora, a cada hora y finalmente cada dos horas. La HTA puede estar presente en el postoperatorio complicado precisando medicación adecuada para corregirla.
3. Estar atentos a los niveles de glucemias. El uso de algunos inmunosupresores dan lugar a hiperglucemias que a veces deben ser controlados mediante perfusiones de insulina.
4. Vigilar la permeabilidad de la sonda uretral y del catéter ureteral (si existe). Nunca pinzar ninguno de los dos. El control de las diuresis se hará horario.
 - El paciente trasplantado con buena diuresis exige un manejo sencillo. Se reemplazará la diuresis horaria con suero salino fisiológico partes iguales administrándose simultáneamente hidratación glucosada al 5% 1000ml para compensar pérdidas insensibles de agua. En casos de diuresis superiores a 400 ml/h o menores a 50ml/h la reposición la indicará el médico según cada enfermo. También habrá que vigilar si hay una excesiva pérdida de potasio.
 - Avisar en el caso de que observe que el paciente está en anuria u oligoanuria para que se realicen las pruebas diagnósticas pertinentes y se descarten las diferentes complicaciones posibles (necrosis tubular aguda, fugas urinarias, trombosis arterial, rechazo...)
5. Vigilar la permeabilidad del drenaje, las características y cuantía de su débito. Es importante avisar si es muy abundante, hemático o si sospechamos la presencia de orina.

6. Administración del tratamiento médico prescrito. Se comienza con el tratamiento inmunosupresor lo antes posible. La terapia inmunosupresora suele ser triple, en ocasiones se añaden otros inmunosupresores si el riesgo de rechazo es alto. Desde el primer momento que se administra la inmunosupresión es importante hacer educación sanitaria, ya que el éxito del TR, depende en gran parte de dicha medicación y de cómo el paciente se administre la misma, es necesario hacer entender al paciente esta importancia y dejar que el paciente exponga sus dudas al respecto.

- Fijar un horario.

- Se tomarán preferentemente fuera de las comidas.

- Para la dosificación de niveles ciclosporina/tacrolimus en sangre se debe tomar última dosis del fármaco 12 horas antes de la extracción.

- Nunca modificar la dosis por iniciativa propia.

-Si hay olvido de una dosis: si faltan 4 horas o menos para la siguiente dosis, no tomar.

ciclosporina: debe ser administrada en vaso cristal.

- Explicar al paciente que la CICLOSPORINA y el TACROLIMUS tienen gran susceptibilidad de interaccionar con otros medicamentos, por lo que será imprescindible consultar con su nefrólogo cada vez que le recomienden tomar algún medicamento en otra consulta médica.

7. Dos o tres horas después de la extubación comenzar con la prueba de tolerancia a líquidos. Si lo permite se irá reintroduciendo paulatinamente la dieta.

8. Realizar cura de la herida quirúrgica con estrictas medidas de asepsia. Asimismo revisar los apósitos que cubren al drenaje y a las diferentes vías (periférica y central) .Si están manchados o existe sospecha de infección también se curan.

9. Velar por la correcta nutrición del paciente.

El paciente presentará sonda de Levine en las primeras horas postrasplante. Según indicación médica este debe ser retirado si el enfermo no presenta vómitos y tiene peristalsis intestinal. Comenzamos vía oral con dieta líquida vigilando tolerancia y luego blanda y libre sucesivamente. Es importante la restricción de irritantes gástricos, ya que puede resultar causantes de problemas como las úlceras péptica y la esofagitis ulcerosa, la prednisona puede hiperestimular la secreción de ácido clorhídrico. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa que requieren insulina o hipoglucemiantes orales deben seguir una dieta apropiada con control de hidratos de carbono. La ingesta de proteína solo debe controlarse en presencia síntomas urémicos asociados.

10. Cuidar higiene del paciente: el personal de enfermería debe proporcionar ayuda hasta que el paciente sea capaz de asumir los autocuidados realizando baño en cama así como aseo de la cavidad oral, ayudar al paciente a aceptar las necesidades de autocuidados y alentar la independencia pero interviniendo si el paciente no puede realizar la acción dada.
11. Si no existen complicaciones graves el paciente suele ser dado de alta de UCI a las 24 horas, pasando a sala de TR. En el momento de su traslado, se desconecta al paciente del monitor y se le deja la sueroterapia pautada conectada a las diferentes luces venosas. Se protegen cuidadosamente todas las vías, el drenaje, el catéter ureteral y la sonda urinaria para que no se produzca una desconexión accidental durante el traslado. Es importante avisar a los familiares para que tengan constancia del pase a sala.

Cuidados de Enfermería en el Trasplante mediato

En esta etapa, que se inicia con la recuperación progresiva del injerto, se debe continuar la vigilancia estricta del paciente ya que la mayoría de la medicación es oral, pudiendo precisar mantener la fluidoterapia, la vía central, el sondaje urinario y en ocasiones el drenaje. Se espacian los controles de constantes vitales, diuresis y débito de drenajes, que pasan a ser cada 8 horas y 24 horas respectivamente; el control del peso seguirá siendo diario.

La cura de la herida quirúrgica y el orificio del drenaje se realizarán diariamente, prestando especial atención a la presencia de cualquier signo de infección. Debe seguirse educando al paciente en el conocimiento y la toma correcta de la medicación inmunosupresora, respetando los horarios de administración de la misma.

El paciente inicia la deambulaci3n durante las horas en las que la sala est3 poco transitada por lo que se debe ofertar las condiciones necesarias para que as3 sea (porta sueros, en ocasiones se pueden precisar andadores) y se debe instruir al enfermo en la utilizaci3n de medidas higi3nicas b3sicas, como el uso habitual de la mascarilla y la bata est3ril, higiene bucal y personal, control de los ap3sitos quirúrgicos o de las v3as centrales. Se permite la presencia de un acompa3ante en la habitaci3n del paciente debidamente protegido con bata, gorro y mascarilla y se sigue restringiendo el n3mero de visitas.

Para ello, se realizar3n:

- Lavados de manos y asegurar el aislamiento protector
- Disminuir el riesgo de infecci3n relacionado al medio intrahospitalario e inmunosupresi3n.
- Registro de cifras de tensi3n arterial, frecuencia card3aca, temperatura, diuresis y medicaci3n (oral e intravenosa) cada 8 horas.
- Registro diario del peso del paciente en ayunas.
- Valorar y calmar el dolor seg3n indicaci3n m3dica
- Valorar la tolerancia de la v/o, realizar una correcta hidrataci3n.

- Realización exquisita de balances hídricos por turnos y globales (cada 24 h).
- Cuidado de la vía central, del apósito y sus conexiones si el paciente la presenta.
- Utilizar técnicas asépticas y estériles en la curación de la herida operatoria y orificio del drenaje manejo de la S. Vesical y vía venosa periférica
- Realización de controles analíticos, así como custodia (siempre que lo precise) del enfermo en la realización de aquellas pruebas que requieran la salida del enfermo de la unidad de TR (eco-Doppler y gammagrafía renal).
- Disminuir el riesgo de trombosis relacionado con la inmovilidad.
- Incentivar la movilidad precoz y/o movimientos pasivos de MMII.
- Movilizar al usuario fajado, instruirlo a auxiliarse con MMSS, reflejo de tos
- Disminuir el riesgo de falla de sutura, eventración y fuga de orina relacionado con el comienzo de la movilidad.
- Educación del paciente en la fisioterapia respiratoria
- Vigilar la aparición de alteraciones en los patrones de la defecación, así como las características de esta(recordar que están sometidos a fuertes dosis de esteroides y pueden presentarse sangrados digestivos o afecciones a este nivel)
- Información acerca de los cambios que el trasplante genera en esta etapa y de la transitoriedad de la misma.
- Introducir la medicación inmunosupresora e insistir en la importancia de la toma de la medicación siguiendo los horarios establecidos.
- La enfermera debe de contribuir a hacer más agradable el transcurso del día, aumentar su sensación de bienestar, hacer sentir al paciente que ha aprovechado el día, aumenta la posibilidad del sueño natural, debe eliminar factores irritantes, como son ruidos, los olores, las escenas desagradables, debe de ayudar al paciente a que no sienta nostalgia al llegar la noche.

Signos de alerta, además de los comentados en el apartado anterior, que implican una demanda de atención por parte del médico responsable:

Aparición de balances excesivamente positivos o negativos en relación a la diuresis.

Aparición de fiebre con o sin presencia de otra clínica acompañante: tos, expectoración, signos inflamatorios del acceso vascular, cambios del aspecto de la herida quirúrgica, dolor abdominal.

Aparición de dolor, inflamación y edema en miembros inferiores.

Cambios en el ritmo o el aspecto de la orina.

Todos estos cuidados unidos a la estricta ejecución de las órdenes médicas nos llevarán a la recuperación del paciente trasplantado renal.

Cuidados de enfermería en el postrasplante ambulatorio

El paciente trasplantado que ha sido dado de alta, requiere un control médico riguroso, por lo que es seguido en consulta externa. Su estado físico, niveles de inmunosupresores y aparición de efectos adversos, función renal, evolución de parámetros analíticos, etc; requieren un control estricto y continuado de por vida, pues un mal seguimiento puede condicionar la pérdida del injerto.

Asimismo, las potenciales complicaciones a largo plazo del TR exigen un control clínico exhaustivo para minimizar los riesgos y maximizar la duración del injerto renal. Complementado este control médico, es imprescindible establecer unos cuidados y una educación sanitaria desde el punto de vista de enfermería, a nivel ambulatorio, con el fin de mejorar su calidad de vida y supervivencia.

Al alta la enfermera de la consulta de trasplante instruye al paciente y a su familia de nuevo en la forma de tomar la medicación (insistiendo en los inmunosupresores) y en la toma de tensión arterial periódica, medida de la diuresis y temperatura diarias, método adecuado de recogida de la orina, hábitos higiénicos (higiene bucal y corporal), posesión de animales de compañía en el domicilio, ritmo de visitas, realización de ejercicio físico, uso de la mascarilla durante la primera época del post-trasplante y aquellos signos de alerta de posibles complicaciones que puedan requerir acudir con antelación al hospital.

Se insiste en el registro de las constantes en la historia clínica que deberá traer en las sucesivas consultas. Se da la fecha para la consulta y se facilita el número de teléfono de la consulta de trasplante que puede ser utilizado siempre y cuando sea necesario o el paciente tenga alguna duda con respecto a las normas a seguir. Se intenta educar al paciente para que cuando venga a la consulta lo haga en ayunas para hacerse analíticas de sangre (bioquímica, hematología y niveles de inmunosupresores) y orina de 24h (cuando sea preciso). Se registra el peso del paciente, la tensión arterial y la diuresis de 24h. Del mismo modo se citará de forma clara para la realización de las exploraciones complementarias necesarias y demás consultas hospitalarias.

De forma complementaria se puede administrar un manual de consejos prácticos para los pacientes trasplantados.

Para ello, se realizarán: la toma de tensión arterial, peso y talla del paciente, la cura de herida quirúrgica o retirada de puntos, si precisa.

Apoyo psicológico: Aunque el TR proporciona al enfermo una rehabilitación muy superior a la que tenía en diálisis, no es menos cierto que no todos los enfermos que pudieran volver a su trabajo lo hacen. Muchas veces el paciente considera que debe llevar la vida libremente y es allí donde la enfermera, junto al equipo, ofrece orientaciones generales de estilos de vida nuevos que debe llevar.

Educación sanitaria al paciente y sus familiares: La educación de los pacientes después del TR debe incluir toda la gama de herramientas que les permitan conocer los estilos de vida saludables, autoevaluarse, manejar eficazmente la medicación, prevenir efectos secundarios, detectar precozmente potenciales complicaciones, debiendo tener claro cuál es la sistemática de búsqueda de ayuda profesional. La información debe ser clara, precisa, sencilla, veraz, breve y adaptada al nivel sociocultural y de conocimientos del paciente y su familia; la enfermera de la consulta de TR debe ser capaz de identificar precozmente las complicaciones, derivar a otro profesional si fuera preciso, ajustar la medicación ayudando al paciente a elaborar estrategias que aseguren la adherencia terapéutica y gestionar eficazmente los

síntomas; esta es una de las principales tareas de la enfermera en el seguimiento del paciente trasplantado ambulatorio ya que al enfrentar la vida cotidiana en el hogar comienzan a surgir dudas e inquietudes que no tenía durante el ingreso. Entre las principales indicaciones que deben brindar se encuentran:

- ✓ Administración correcta de la medicación inmunosupresora y no inmunosupresora (ayunas y sin mezclar con otra medicación). Es aconsejable educar al paciente en cuanto al uso adecuado de la medicación inmunosupresora atendiendo a dosis y frecuencia, así como combatir e identificar posibles efectos indeseados en el consumo del mismo. Hay que asesorar al paciente en las medidas a tomar si olvida la medicación inmunosupresora o si presenta intolerancia gastrointestinal, es importante que los pacientes conozcan que las dosis de inmunosupresores solo deben ser modificadas por su médico de asistencia. Explicar al paciente que cuando le receten otras medicinas, antes de tomarlas, debe consultar con su nefrólogo, ya que estas pueden interferir con el tratamiento que está tomando. Si vomita y ve las pastillas, espere unos 30 minutos y tómelas de nuevo. Si no las ve o pasa más de 1h, espere a la siguiente toma. En caso de persistir los vómitos, consulte con su médico.
- ✓ Aconsejar una dieta adecuada a sus características: Se debe proporcionar de manera individualizada unas pautas verbales y escritas, para prevenir y/o gestionar las potenciales complicaciones nutricionales post-trasplante como: sobrepeso, dislipemia, hipertensión, diabetes y alteraciones óseas.
- ✓ Aconsejar al paciente que inicie poco a poco su actividad habitual. No realice esfuerzos excesivos ni cargue con pesos y evite los golpes en la zona de la intervención.
- ✓ Aconsejar que evite las aglomeraciones, los sitios cerrados, poco ventilados durante los 3 primeros meses. Puede dar paseos al aire libre.
- ✓ Insistir en el cuidado de la fístula y/o el catéter de peritoneal, como lo hacía antes del trasplante.

- ✓ Insistir en la realización de ejercicio físico diariamente (en función de las posibilidades del paciente) para aumentar el tono muscular de sus EEII y músculos en general, mejorar la circulación sanguínea y el estado del corazón, a la vez que mantener el peso, evitando golpes o traumas sobre la zona del injerto, así como caída de alturas o de bicicletas, no debe sumergirse en profundidades marinas, ni lanzarse del trampolín, puede recrearse e ingerir alguna bebida, según la orientación de su médico y evitar la sobre exposición solar, utilizando protectores solares cuando las circunstancias climáticas lo aconsejen.
- ✓ En las mujeres aconsejar acerca de la importancia de la autoexploración mamaria y la planificación familiar.
- ✓ Enseñar al paciente que evite el tabaquismo y el alcohol así como el consumo de otras drogas.
- ✓ Educar al paciente acerca de la higiene que debe mantener tanto personal como en el hogar; debe realizar ducha diaria con jabón neutro, secando bien los pliegues, mantener la piel hidratada y evitar la exposición al sol y cepillarse los dientes después de cada comida.
- ✓ En todos los pacientes fomentar la normalización de la vida sexual tras el trasplante, una vez cicatrizada la herida quirúrgica, se han de esperar 40 días antes de comenzar con la práctica sexual. Debe evitar la promiscuidad.
- ✓ Insistir en la forma de evitar las infecciones virales y bacterianas
- ✓ Explicar al paciente que si desea viajar no debe olvidar llevar toda su medicación en el equipaje de mano. No se quede corto, pueden surgir imprevistos. Lleve también una copia del informe médico, así como el tratamiento que toma. Si quiere viajar a zonas donde se recomiendan vacunas debe consultar primero con su nefrólogo.
- ✓ Educar al paciente en la alerta ante la presencia de determinados signos o síntomas, que deberán consultar presentándose en la consulta de TR (o en el hospital si es fuera del horario habitual) entre los que se encuentran:
 - Aparición de fiebre o febrícula.

- Disminución de diuresis o aparición de hematuria.
- Aumento brusco de peso.
- Aparición de dolor en la zona del injerto.
- Aparición de edema periférico.
- Aumento brusco de la tensión arterial.
- Deterioro de su estado general de forma aguda.
- Presencia de cualquier signo o síntoma que genere ansiedad o preocupación del paciente o sus familiares.

Después de pormenorizar la mayoría de las labores que realiza el personal de enfermería, estamos convencidos de que:

Para desarrollar unos cuidados de enfermería responsables y con alto nivel profesional uno de los instrumentos más valiosos es poder comprender que el papel del personal de enfermería en el cuidado del paciente trasplantado renal va más allá del cuidado meramente físico, favoreciendo el establecimiento de una íntima relación personal con el paciente que le permitirá acompañarle en esta nueva etapa de su vida de forma activa y participativa.

Conclusiones

La enfermera/o debidamente preparada, tiene la oportunidad mientras presta sus cuidados básicos de escuchar al paciente, de detectar sus problemas, de conocer su idiosincrasia y la de su familia, enseñarle en la medida de lo posible a proporcionarse los autocuidados para conseguir el éxito del TR.

El papel del personal de enfermería en el seguimiento del paciente trasplantado renal es fundamental. El cumplimiento de las normas y protocolos establecidos a seguir en cada etapa postrasplante es la clave para lograr una evolución satisfactoria. El apoyo psicológico y la educación sanitaria son pilares imprescindibles en el actuar de cada día.

Referencias Bibliográficas:

1. Faraldo Cabana A, Ibáñez Rebé M, Río Rodríguez M, Esteban Polonio C, et al. Frecuencia de los diagnósticos de enfermería en el primer ingreso del paciente con un trasplante renal reciente. *Enferm Nefrol* [internet]. 2017 Mar [citado 2020 oct 23]; 20(1):76-81.
2. López Uruchi M, Condori Colque G. Competencias del profesional de enfermería en el cuidado del paciente postrasplante renal inmediato, Unidad de terapia intensiva Hospital Obrero N° 1 gestión 2018. Tesis de maestría. Universidad Mayor de San Andrés. 2019. Disponible en: <http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/22147>.
3. López Sanchez T, Blanco Saborido I, Pérez Doctor M, Amoedo Cabrera LM, Caballero Rubio OV, Análisis metodológico del fomento del ejercicio físico en el proceso postquirúrgico del trasplante renal. *Enferm Nefrol* [internet]. 2015. [citado 2020 oct 23]; 18 (supl 1): 138-139.
4. Moreno Rubio F, Hernández Zambrano SM, Tolosa GJ, Cáceres González MA. Cuidados de enfermería en el paciente de post trasplante renal. 1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – Hospital de San José. XVI Coloquio Panamericano de Investigación en Enfermería, Cuba 2018.
5. Arregocés Toncel DP, Caro Uribe DM, Lemus Pulido LD. Cuidado de enfermería en pacientes con terapia de reemplazo renal: una revisión narrativa. Universidad Cooperativa de Colombia. 2019. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12494/16238>.
6. Díaz Jurado M, Asensio Flores S, Gallego Español L, Domingo Coll M, et al. Programa de seguimiento enfermero al paciente trasplantado renal: valoración inicial. *Enferm Nefrol* [internet]. 2017. [citado 2020 oct 23]; 20 (supl 1): 123-123.
7. Estrada Becerra DJ, Proceso de cuidado de enfermería perioperatorio en paciente adulto con trasplante renal por insuficiencia renal crónica. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. 2017. Disponible en: <http://ninive.uaslp.mx/xmlui/handle/i/4586>.
8. Ravichagua Julca GK, Velásquez Carranza D. Efectividad de programas educativos de enfermería aplicados a pacientes receptores de trasplante renal en

- los últimos diez años. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2020. Disponible en: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/7883>.
9. Vázquez Rodríguez Y, Díaz Oquendo Y. Conducta ética en el cuidado de enfermería brindado a pacientes con afecciones nefrológicas. Rev Cubana Urol [internet]. 2016. [citado 2020 oct 23]; 5(1): [aprox. 13p.]Disponible en: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/247>.
 10. Ramírez López C. Cuidados en el proceso de trasplante renal. Revisión bibliográfica. Universidad de Valladolid [en línea] España, 2015 [Citado El 3 De Marzo Del 2018].
 11. Low J, Williams A, Manias E, Crawford K: Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. Rev. Transplantation [en línea]. 2015; 30(5):752-761.
 12. Xie, Jianfei MN; Ming, Yingzi MD; Ding, Siqing BN 1; Wu, Xiaoxia MPH ; Liu, Jia MN ; Liu, Lifang MN ; Zhou, Jianda MD . La creciente necesidad de educación sanitaria entre los pacientes con trasplante renal y la capacidad de atención en los proveedores de atención. Progreso en el trasplante [en línea]. 2017; 27 (2): 180-186.
 13. Cuidados paliativos en la enfermedad renal crónica | Nefrología [Internet]. [cited 2019 Nov 12]. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-cuidados-paliativos-enfermedad-renal-cronica-articulo-X1888970018627957>
 14. Protocolo de actuación y cuidados de Enfermería a pacientes de trasplante renal - Ocronos - Revista Médica y de Enfermería [Internet]. [cited 2019 Nov 20]. Available from: <https://revistamedica.com/protocolo-de-actuacion-cuidados-de-enfermeria-trasplanterenal/>
 15. Trujano S. Proceso de atención enfermero a persona con insuficiencia renal crónica. Medigraphic [Internet] 2012 [Citado 2016 Abr 5]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/enfneu/ene2012/ene121f.pdf>
 16. Flores, F. Programa Educativo en la salud [Internet]. slideshare; 2016. Disponible electrónica: <https://es.slideshare.net/gemelos1968/7-programaeducativo-en-la-salud-plan-de-capacitacin-en-salud>.

17. Brown CS, Finnell DS. Provisions of the Code of Ethics for Nurses: Interpretive Statements for Transplant Nurses. *Nephrol Nurs J.* [Internet] 2015 Jan-Feb [citado 2016 Feb 19]; 42(1):37; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26290916>
18. Rivera-Luna EN, Cruz Santiago J, meza-Jiménez G, et al. Manejo perioperatorio en el receptor de trasplante renal. Hospital de especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. *Rev Mex Trasp.* 2016; 5(1): 27-33.
19. Deportes MdSy. Norma Nacional de Procedimiento de Trasplante Renal. Salud Md, editor. La Paz: La Paz; 2016.
20. Paola L. Curso de capacitación de enfermería en trasplante. Cuidados de enfermería en el trasplante renal. 2014.

NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO.

Alexander Mármol Sónora, Julio Valdivia Arencibia, Francisco Gutiérrez García, Lázaro Capote Pereira, Cristian Leyva De la Torre, Lianet Noa Fernández, Antonio Enamorado Casanova, Jorge Alfonzo Guerra, Raúl Herrera Valdés.

Introducción

Los resultados trasplante renal (TR) han mejorado mucho en los últimos años, sobre todo por las novedosas técnicas quirúrgicas, los cuidados médicos, la prevención y el tratamiento de las infecciones y sobre todo, por los avances en la inmunosupresión. Para el caso del rechazo agudo, se ha logrado disminuir su incidencia a un 15-20%, con pérdidas del injerto en un % bien bajo. Aunque los resultados han mejorado de forma evidente en el primer año, a largo plazo esta mejoría es más discreta, por dos razones fundamentales: la pérdida continua de los injertos a partir del primer año y la muerte del paciente con injerto funcionante, generalmente por causa cardiocerebrovascular.

La nefropatía crónica del injerto es la primera causa de pérdida del órgano después del primer año, seguido de la muerte del paciente con injerto funcionante. Representa por tanto el principal problema en el momento actual de los pacientes con trasplante renal.

¿A qué se denomina Nefropatía crónica del injerto (NCI)?

Entidad clínico-patológica multifactorial, caracterizada por daño túbulo-intersticial y vascular, donde concommita un deterioro progresivo de la función renal, hipertensión y proteinuria. El término NCI es hoy día más aceptado que el clásico de rechazo crónico, ya que se ha demostrado claramente que no sólo factores inmunológicos sino también factores no inmunológicos contribuyen al desarrollo de la lesión crónica del injerto. Otros autores utilizan el término de disfunción crónica del injerto, pero esto pudiera conllevar a algunas confusiones teóricas sobre todo cuando en la disfunción existan

causas que no obedecen directamente a una nefropatía como pudieran ser estenosis de la arteria renal, uropatías obstructivas, entre otras, no siempre diagnosticadas.

¿Sería mandatorio tener una biopsia renal para afirmar el término de NCI?

Cuando se puede lograr el estudio, desde el punto de vista histológico se define de acuerdo con los criterios de Banff como la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular que puede asociarse o no a vasculopatía del trasplante. Sería ideal contar con este estudio.

¿Cuál es su prevalencia e incidencia?

La prevalencia debería relacionarse siempre a un estudio biopsico de protocolo, sabiendo que en ocasiones no se tiene y por tanto el diagnóstico es por inferencia o descarte de otras patologías que cursan con disfunción crónica.

En los estudios publicados de biopsias de protocolo, de forma general se habla de entre un 25 a un 35% de los injertos a los 3 meses, de 40 a 50% al año y de 60% a dos años. Es frecuente.

El grupo que hizo el primer TR del mundo, en 1953, Hospital Necker, París, que tiene muy bien estandarizado los protocolos de biopsias, reporta a finales de los años 90, un 24% de prevalencia a los 3 meses, y de 56% a dos años, en trasplantes con donante fallecidos (DF). Para el caso de donante vivo (DV), en el mismo estudio, era de 0% a 3 meses y 20% a dos años. En DV, la prevalencia es mucho menor, algo que analizaremos a posterior.

La incidencia de nuevos casos de NCI podría ser alrededor del 60% en protocolos con ciclosporina y sirolimus, siendo mucho menor en regímenes con sirolimus tras la suspensión de ciclosporina.

¿Cómo se comporta la NCI desde el punto de vista clínico?

Aparece típicamente en los pacientes que han presentado varios episodios de rechazo agudo, particularmente cuando son múltiples o tardíos, o episodios únicos con recuperación incompleta de la función renal, entendiéndose como tal a la no recuperación de la vuelta a la creatinina sérica previo al rechazo. En otras ocasiones se presenta en pacientes que nunca han presentado un episodio de rechazo, a veces relacionado con la no adherencia al tratamiento.

Clínicamente se caracteriza por un deterioro progresivo de la función renal de forma asintomática, acompañado de proteinuria de grado variable e hipertensión arterial.

La proteinuria es generalmente moderada, pero puede existir proteinuria en rango nefrótico. Frecuentemente cuando existe proteinuria nefrótica no se acompaña de hipoproteinemia ni hipoalbuminemia. Sin embargo, en otras ocasiones puede existir síndrome nefrótico completo, que se pone a veces en relación con la glomerulopatía del trasplante. De hecho, la NCI es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los pacientes con TR.

La evolución de la NCI al fallo del injerto es muy variable, oscilando de meses a años. En la mayoría de los casos el deterioro es lento, pero inexorable, aunque en algunos casos puede haber una reducción espontánea o una disminución de la velocidad de pérdida de la función renal.

En la Enfermedad Renal Crónica (ERC) en riñones propios, el mal control de la hipertensión arterial y la proteinuria masiva son factores de mal pronóstico que van a favorecer el deterioro de la función renal. En este sentido, la introducción de fármacos hipotensores y antiproteinúricos puede enlentecer la progresión a la ERCA del injerto. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la hipertensión arterial, incluyendo la estenosis de la arteria renal del injerto, la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina ó tacrolimus y las glomerulonefritis recurrentes o de novo.

Para el diagnóstico correcto de la NCI es necesario realizar una biopsia del injerto, que aportará también datos histológicos pronósticos de la vida del injerto. Es necesario recalcar que en ocasiones pueden coexistir lesiones de nefropatía crónica con lesiones de nefrotoxicidad o glomerulonefritis.

Para irnos adentrando en la supervivencia del trasplante y su relación con la NCI, deberíamos comenzar por una pregunta inicial:

¿A que llamamos vida media del injerto?

La vida media del injerto se define como el tiempo en que el 50% de los pacientes que sobreviven después del primer año postrasplante están vivos y con el injerto funcionando. Por lo tanto, la vida media esta determinada por la tasa de muerte y por el retorno o la entrada a diálisis (si el trasplante fue precoz o anticipado, para la segunda afirmación).

En los últimos años ha habido un incremento de la vida media de los TR, esta ha sido muy evidente en los pacientes sin rechazo agudo y en los que reciben injertos de donantes vivo. Menor, para los pacientes de alto riesgo inmunológico, los que reciben órganos de donantes con criterios expandidos o trasplantes menos compatibles entre donante y receptor, para HLA.

Registro norteamericano(UNOS) reporta supervivencia estimada del injerto a diez años de 65 a 70% para DV, un 50 % para el DF con criterios estándar y un 30% para el de criterios expandidos (donante mayor de 60 años o entre 51-59 años muerto de enfermedad cerebro-vascular, con historia de hipertensión o creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl).

Estos datos muestran que los resultados del trasplante renal de fallecido han mejorado solo discretamente a largo plazo. Por lo tanto, las causas más importantes de pérdida tardía del injerto como son la NCI y la muerte de origen cardiocerebrovascular, deben merecer más atención y esfuerzo para mejorar los resultados. Nuevas estrategias

terapéuticas son absolutamente necesarias para modificar la historia natural de la NCI y controlar los factores de riesgo cardiocerebrovascular.

¿Existen, por tanto, factores de riesgos de la NCI?

Como se dijo en la introducción, en la misma, intervienen factores inmunológicos y no inmunológicos. Sin embargo, ante similares factores de riesgo no todos los pacientes desarrollan esta complicación, lo que sugiere la existencia de una susceptibilidad genética basada en la existencia de polimorfismos en la secuencia del ADN de los genes involucrados en la patogenia de esta entidad. Es posible, por tanto, que la interacción entre factores ambientales y estas variaciones genéticas sea decisiva en la aparición de la NCI.

Estudios previos han analizado la influencia de algunos polimorfismos genéticos de las moléculas involucradas en el desarrollo de la NCI con resultados contradictorios. Las citoquinas son mediadores de la respuesta inmune y su producción puede estar influenciada genéticamente. Concretamente, los polimorfismos del TNF (308 G/A), IL-10 (1082 G/A) y TGF- β 1 (aa10 L/P) son las que han suscitado más interés en base a la acción de estas moléculas sobre la respuesta inmunológica precoz y el pronóstico del injerto a largo plazo. Asimismo, variantes genéticas de receptores de quimioquinas, que regulan el tráfico leucocitario, han sido asociados a una mayor supervivencia del injerto. Diferentes polimorfismos de moléculas de adhesión (ICAM-1), factores de crecimiento endotelial y del sistema de la coagulación y fibrinólisis (PAI-1, factor V Leiden y la glicoproteína IIIa/IIb), que intervienen en el daño y reparación endotelial han sido asociados también a la presencia de rechazos agudos y peor supervivencia del injerto.

Dada la gran similitud entre las lesiones histológicas de la NCI y la aterosclerosis, varios polimorfismos genéticos relacionados con los factores de riesgo vascular (óxido nítrico, proteína G, sistema renina-angiotensina, homocisteína y apolipoproteínas) son firmes candidatos al desarrollo de la NCI.

Por el contrario, otros autores no han encontrado una asociación entre los polimorfismos del sistema renina-angiotensina y la evolución del injerto renal. En este

sentido, el genotipo desfavorable (DD) del polimorfismo del gen de la ECA se ha relacionado con peor supervivencia del injerto en pacientes con NCI. Asimismo, un hallazgo interesante observado en diferentes estudios es la asociación entre el polimorfismo de la apolipoproteína E (E3/E4) y el desarrollo de enfermedad ateromatosa y NCI, lo que resalta la importancia de las alteraciones lipídicas en la evolución del trasplante renal. De confirmarse estos hallazgos en grandes estudios poblacionales, el conocimiento del perfil de riesgo genético ayudará a individualizar el tratamiento inmunosupresor más adecuado en aras de minimizar esta complicación tras el trasplante renal.

¿Pudiera existir relación entre las características del donante y la NCI?

La edad del donante es un importante factor predictivo de mala supervivencia del injerto a largo plazo, existiendo una alta correlación entre donante añoso y lesiones de NCI. Estos órganos procedentes de donantes añosos presentan mayor incidencia de retardo en la función inicial del injerto, peor función renal al alta y mayor frecuencia de rechazo agudo. Es concebible que la arteriosclerosis del donante vuelva a los vasos y al parénquima más inmunogénicos, de hecho, la arteriosclerosis tiene hallazgos de inflamación crónica, con aumento de las células T y monocitos en la íntima vascular, aumento de la expresión de antígenos del sistema HLA, de moléculas de adhesión y citoquinas.

A mayor edad mayor glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial y por tanto disminución de la función del injerto a largo plazo. Además, los donantes añosos que mueren de patología vascular suelen tener una historia previa de HTA que puede ser causa de nefroangiosclerosis, motivo por el cual aún es menor la calidad del injerto. De cualquier modo, parece que, con la reducción del rechazo agudo y las mejoras en el manejo del trasplante, el impacto de la edad del donante se ha atenuado.

Otro factor de influencia en riñones procedentes de donantes añosos es la existencia de una masa renal reducida que lleva a hipertensión glomerular, o como se postula más recientemente, a la senescencia acelerada. Influyen también el tamaño o el sexo del

donante que también son expresión de cantidad de masa nefronal trasplantada, no obstante, estos dos últimos factores, tienen menor peso en dicha influencia v/s la edad propiamente dicha.

Estudios recientes han estudiado este proceso en la NCI, encontrándose mayor presencia de marcadores de senescencia celular como β -galactosidasa o mayor expresión de los genes inhibidores de las quinasas dependientes de p16 y p27⁵⁵. Las células senescentes en el injerto no responden de manera normal a los estímulos lo cual puede llevar a una reparación anómala, mientras que continúan produciendo factores fibrogénicos, conduciendo a un aumento de la fibrosis intersticial.

¿Tendrá importancia para la NCI el tipo de muerte del donante?

La muerte encefálica no es un proceso estático y los acontecimientos que durante ella suceden pueden afectar al futuro del trasplante. El conocimiento de los daños sistémicos que siguen a un daño central masivo es limitado. La isquemia cerebral y la herniación del tronco encefálico que se produce se asocian con complejas alteraciones hemodinámicas, neurohumorales e inmunológicas. La vasoconstricción resultante produce isquemia tisular que altera la producción de ATP, genera radicales libres de oxígeno, aumento de la concentración de calcio citosólico y activa distintas enzimas como endonucleasas o sintasas de óxido nítrico. Posteriormente se produce una fase de hipotensión con baja actividad simpática que disminuye aún más el aporte de oxígeno tisular.

Todo ello puede producir daño en el injerto. Además, se ha demostrado experimentalmente en ratas que un aumento explosivo de la presión intracraneal seguido de hipotensión sistémica estimula distintas citoquinas derivadas de linfocitos y macrófagos en distintos órganos somáticos en ratas.

Contrariamente, cuando el donante es vivo, los órganos no están sometidos a las lesiones producidas por la isquemia y la reperfusión. Los injertos de donantes en asistolia comparten estas últimas etapas con los donantes en muerte encefálica y por lo

tanto es el modelo in vivo más adecuado para poder inferir cuales son los efectos de la muerte encefálica.

¿Cuáles serían los factores de riesgo postrasplante?

Hiperfiltración

El trasplante de masa nefronal reducida es un riesgo de hiperfiltración y pérdida del injerto. Riñones donados con bajo índice de masa corporal tienen un riesgo aumentado de pérdida del injerto si son implantados a receptores de gran tamaño. La NCI es de baja frecuencia en trasplantes que reciben doble masa nefronal, como es el caso de los receptores de trasplante pediátrico en bloque.

La hiperfiltración secundaria a trasplantar una masa nefronal reducida puede causar expresión temprana de moléculas de adhesión en las células endoteliales y estimular la producción de citoquinas por las células endoteliales y mesangiales y como consecuencia provocar adherencia de células inflamatorias.

Pacientes que reciben injertos con baja masa nefronal, desarrollan más rechazo en trasplantes procedentes de donantes añosos de donante pediátrico si se trasplanta un solo injerto o donantes de sexo femenino para receptores varones. Es decir, la masa nefronal trasplantada puede no solo ser un factor que influya en el desarrollo de NCI, sino también de rechazo agudo y crónico.

Infecciones

Los riñones procedentes de donantes seropositivos para CMV tienen una supervivencia ligeramente menor. No está claro si esto refleja un riesgo aumentado de NCI ya que la relación entre enfermedad por CMV, rechazo agudo y nefropatía crónica es compleja de analizar al existir vínculos estrechos entre los tres factores, siendo difícil saber si la infección por CMV ha podido ser consecuencia de mayor terapia inmunosupresora como consecuencia de rechazo agudo más severo y que sea esto último lo que explique la mayor incidencia de NCI.

Experimentalmente la infección por CMV incrementa de forma significativa el desarrollo de NCI ya que aumenta la intensidad de la inflamación intersticial, el engrosamiento de la membrana basal capilar y la proliferación intimal vascular.

La infección por otros virus como el poliovirus BK y el Herpes virus 6 también pueden contribuir a la pérdida del injerto a largo plazo.

Respecto al virus de la hepatitis C, hay criterios contradictorios y sobre todo es por la discrepancia que existe entre el uso para el diagnóstico de anticuerpos o del PCR. Estudios en los que se determina el RNA del virus, objetivan que pacientes con viremia positiva y TGP anómala presentan peor supervivencia del injerto.

Una hipótesis que explique la mayor incidencia de NCI puede ser la disminución de la inmunosupresión que se tiende a hacer en estos pacientes. Otras hipótesis podrían ser la alteración del metabolismo hidrocárbónico, o una inducción de mecanismos fibrogenéticos. Sin embargo, un estudio italiano sugirió en los años 90, que aquellos pacientes afectados de virus C pudieran tener mejor supervivencia del injerto, y menor NCI, probablemente por el efecto inmunodepresor del virus que se comportaría como un "nuevo inmunosupresor" en el tratamiento.

Proteinuria

La proteinuria mayor de 2g/día postrasplante es un importante riesgo para la NCI e influye en el deterioro progresivo de la función renal. No obstante, la persistencia de una proteinuria $\geq 0,5$ g/día en el primer año postrasplante representa un marcador independiente de riesgo para pérdida del injerto y mortalidad. La reabsorción de excesivas cantidades de proteínas por las células tubulares proximales puede llevar a la liberación de mediadores inflamatorios de las células tubulares y posteriormente a daño intersticial y contribuir a la progresión de la ERC.

Hipertensión arterial (HTA)

La HTA, tanto en el donante como en el receptores un riesgo de NCI demostrado en el campo clínico y en el experimental. Sin embargo, en los estudios retrospectivos clínicos se ha visto que puede existir confusión entre las variables hipertensión y función renal.

La prevalencia de hipertensión postrasplante, es bien alta, sobre todo después de la introducción de la ciclosporina y tacrolimus. Tanto la sistólica como la diastólica al año es un fuerte predictor de la supervivencia del injerto a largo plazo. Puede promover arteriosclerosis dentro de los vasos renales hipertensión glomerular, lo cual puede aumentar la permeabilidad glomerular y consecuentemente la pérdida proteica. Existen pocos estudios que valoren el efecto de la HTA del donante sobre el desarrollo de NCI. En el campo experimental se ha demostrado que receptores de donantes hipertensos sufren daño acelerado tanto morfológico como funcional si se comparan los receptores de donantes normotensos, objetivándose actividad inflamatoria en el órgano hipertenso antes del trasplante (con aumento muy importante de $\text{TNF}\alpha$ y $\text{MIP-1}\alpha$ que sigue aumentando de forma progresiva postrasplante) lo que puede desencadenar respuesta autoespecífica y desarrollo de fibrosis y por tanto de NCI.

Hiperlipemia

El hipercolesterolemia aparece en un 70-80% de los trasplantes renales y la hipertrigliceridemia en un 30-40%. Ambas se han asociado con disfunción del injerto. La primera, contribuye al desarrollo de vasculopatía en el injerto, lleva al acúmulo de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en el intersticio renal y al desarrollo de fibrosis. De cualquier modo, no está totalmente claro si existe una relación hiperlipidemia y desarrollo de NCI puesto que en la mayoría de los estudios es difícil dissociar el papel de las alteraciones lipídicas de otros factores predictores.

Hábito de fumar

El tabaco acelera la progresión de la ERC, reduce el flujo plasmático renal y la fracción de filtración, probablemente por aumentar la síntesis de endotelina vasoconstrictora y

por reducir la generación de óxido nítrico vasodilatador y, además, conduce a una aterosclerosis acelerada en diversos territorios vasculares. Huelga avalar su suspensión o no habito postrasplante.

Nefrotoxicidad de inhibidores de la calcineurina

Producen una fibrosis intersticial en banda asociada con cambios degenerativos en las paredes de las arteriolas no fácilmente distinguible de las lesiones de NCI. Además, ambos procesos no son excluyentes y a menudo coexisten. Los tratamientos a largo plazo con estos pueden jugar un papel en el desarrollo de la NCI, sin embargo, otros han demostrado que una inmunosupresión insuficiente como resultado del uso de dosis bajas de estos fármacos pueden aumentar el riesgo de NCI desencadenando respuesta inmunológica.

En los últimos años, la aparición de micofenolato y sirolimus, inmunosupresores más potentes que azatioprina, han permitido regímenes libres de anticalcineurínicos con dosis más bajas o suspensión temprana de los mismos con buenos resultados en muchos estudios, con menor NCI.

¿Cuáles serían los factores de riesgo inmunológicos?

Sistema de histocompatibilidad humano (HLA)

Clave en la supervivencia tanto del paciente como del injerto y resultó fundamental desde el comienzo de los TR, ya que son factores de riesgo a desarrollar rechazo crónico (RC), que es la causa inicial de la NCI, mientras que los factores no inmunológicos contribuyen a la progresión de la NCI una vez producido el RC.

El objetivo ideal para evitar la NCI es desarrollar tolerancia inmunológica, pero no existe modo alguno de conseguirlo actualmente ni método de laboratorio que pueda medir dicho estado en la práctica clínica. En la actualidad, sólo existen métodos establecidos en la clínica para detectar y cuantificarla respuesta humoral.

Ideal en este sentido, elaborar programas de selección de la pareja donante – receptor, donde entre todos los algoritmos de selección, brinde prioridad a esta compatibilidad, incluso en los DV.

Anticuerpos anti-HLA

La ausencia de anticuerpos anti-HLA, específicos o no del donante, se acompaña de una menor frecuencia de rechazo crónico y una mayor supervivencia del injerto. Sin embargo, no existe una asociación entre la producción postrasplante de Ac anti-HLA y la NCI. Un trabajo de Terasaki, pone de manifiesto en el 100% de los casos la formación de Ac anti-HLA previos al desarrollo de rechazo crónico demostrado mediante biopsia. Por el contrario, sólo el 27% de los pacientes que mantuvieron una función renal estable produjeron estos Ac después del trasplante. Aunque no se establece con claridad, parece intruirse de dicho trabajo que la asociación establecida entre la producción de Ac postrasplante y el rechazo crónico fue independiente de otros factores inmunológicos (por ejemplo, rechazos agudos previos) y no-inmunológicos implicados en la nefropatía crónica del trasplante. La importancia de este trabajo radica en ser el primero que muestra una asociación entre la producción de Ac anti-HLA después del trasplante y el desarrollo de RC.

Además, muestran la cronología de detección de Ac anti-HLA positivos en 14 pacientes sin Ac anti-HLA pretrasplante. Dado que los Ac aparecen en su mayoría al menos un año antes del RC, defienden la idea de emplear la detección de Ac anti-HLA de forma anual para monitorizar a los receptores de un TR y predecir así un rechazo crónico.

Otro estudio, correlacionó la presencia de Ac anti-HLA periódicamente y la evolución del injerto a 5 años, encontrándose fallo del injerto mucho antes en aquellos casos que produjeron Ac anti-HLA. No se recomienda determinar de forma seriada la presencia de los mismos, sino solo en aquellos receptores con empeoramiento de la función renal, con niveles de creatinina en suero > 2 mg/dl y cuando se vaya a modificar el grado de inmunosupresión.

Un estudio establece que la prevalencia de anticuerpos no dirigidos frente al sistema HLA en receptores de riñón de donantes gemelos se asociaba a la pérdida del injerto a largo plazo.

Otros encontraron que la presencia de Ac anti-HLA, tanto específicos del donante como no, se asocia a una menor supervivencia del injerto, una peor función y a proteinuria.

Actualmente existe una falta de estandarización de las técnicas y, mientras la citotoxicidad es subjetiva, no existe consenso acerca del punto de corte que debe establecerse en el ELISA y la citometría de flujo recientemente adaptadas para la detección de estos anticuerpos.

Grado de histocompatibilidad

Los receptores de un TR de DV con una pobre compatibilidad HLA presentan resultados a largo plazo equivalentes a los de los receptores que han recibido un injerto de un DV haploidéntico, probablemente por las nuevas y modernas drogas inmunosupresoras. No obstante, en los extremos, hermanos idénticos y los de DV sin compatibilidad, las diferencias son evidentes para mejores sobrevividas y menor NCI en los más compatibles.

Para el caso de los trasplantes DF, está bien demostrado también las diferencias en cuanto al grado de compatibilidad entre donante y receptor, siguiéndose mostrando curvas como las primeras descritas por Terasaki en los inicios del 90, donde a mediano y largo plazo van cayendo las supervivencias y la vida media a medida que se tenga menos compatibilidad HLA.

En 1995, en el Congreso Internacional de Nefrología en el DF, México, el propio Terasaki mostró al auditorio los resultados del estudio que sería publicado en enero del siguiente año en un New Journal of English Medicine.

Estaba mostrando los primeros mil trasplantes de DV entre conyugues o parejas emocionalmente relacionadas, para otros países denominadas sentimentalmente

relacionadas. Las curvas de supervivencias eran muy superiores para las parejas de DV incluso con muy bajo grado de compatibilidad HLA que los trasplantes DF con medias adecuadas de compatibilidad HLA.

La razón de encontrar menor sobrevida incluso en aquellos casos mejor compatibles estaba dada en que para el DV, la isquemia fría era muy inferior, algo que se debatirá en otro capítulo. Por aquellos años, el mundo estaba ya acercando a la isquemia fría dentro de los factores inmunológicos que son claves en el desencadenamiento de la cascada inmunológica del rechazo agudo y por lo tanto del crónico.

Rechazo agudo

El factor inmunológico más relacionado como riesgo de NCI y pérdida del injerto a largo plazo es una elevada tasa de rechazos agudos. Incluso, el rechazo subclínico, la forma de rechazo agudo sin deterioro funcional, contribuye al desarrollo de NCI.

La influencia de la tasa de rechazos agudos en la NCI y la supervivencia del injerto renal a largo plazos tan evidente, que es muy difícil aislar la influencia de otros posibles factores de riesgo para la misma.

El mayor riesgo de desarrollar NCI se encuentra en los tres meses posteriores a un episodio de rechazo agudo y también se relaciona con el número de crisis de rechazo.

Rechazo subclínico

La presencia de lesiones histológicas de rechazo agudo en pacientes con función renal estable, es un hallazgo frecuente, cuya máxima incidencia se observa durante los primeros meses. En estudios mediante biopsias seriadas, el rechazo subclínico se asocia a un aumento de la severidad de las lesiones crónicas en biopsias posteriores. En un estudio prospectivo, se ha descrito que el tratamiento del rechazo subclínico con bolus de esteroides previene el desarrollo de fibrosis y preserva la función renal a medio plazo.

Esta observación ha estimulado el estudio de la posible relación entre el tratamiento inmunosupresor y la prevalencia de rechazo subclínico o fibrosis. El tratamiento con micofenolato-mofetil en comparación con la azatioprina y el tratamiento con tacrolimus en comparación con la ciclosporina se asocian a una menor incidencia de rechazo subclínico. No existen hasta el momento datos histológicos concluyentes que confirmen que la disminución del rechazo subclínico en pacientes con tacrolimus y micofenolato se asocie a menor NCI, aunque algunos datos epidemiológicos así lo sugieren.

En biopsias de protocolo realizadas en los pacientes tratados con ciclosporina y sirolimus, la retirada precoz de ciclosporina se asocia a una menor incidencia de NCI a los 3 años. Asimismo, la incidencia de NCI a los 3 meses en pacientes tratados con sirolimus y micofenolato-mofetil es menor que en los pacientes tratados con tacrolimus y sirolimus.

Recientemente se ha descrito que la asociación de rechazo subclínico y NCI en la misma biopsia implica una peor evolución del injerto que la presencia de NCI sin rechazo.

Respuesta humoral

La determinación de anticuerpos específicos del receptor contra el donante y la tinción de la fracción estable del complemento C4d en la biopsia, ha facilitado el diagnóstico del rechazo humoral agudo. Recientemente, estas técnicas se han utilizado para evaluar la contribución de la respuesta humoral a la NCI. Se ha descrito una asociación entre la glomerulopatía del trasplante y la presencia de anticuerpos donante-específicos y/o deposición de C4d. Estos datos sugieren que la glomerulopatía del trasplante es una enfermedad mediada por la respuesta humoral.

La glomerulopatía del trasplante se caracteriza por la presencia de dobles contornos en la microscopia óptica con inmunofluorescencia negativa, y habitualmente depósitos de C4d glomerulares positivos.

La microscopia electrónica muestra engrosamiento del espacio subendotelial y acumulación anormal de un material similar a la lámina densa de la membrana basal. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de proteinuria y deterioro progresivo de la función renal. Recientemente se ha observado en un estudio de biopsias de protocolo que la supervivencia del injerto es inferior en los pacientes con NCI asociada a glomerulopatía del trasplante que en los pacientes con NCI sin glomerulopatía.

La capilaropatía del trasplante o duplicación de la lámina densa de los capilares peritubulares observada con el microscopio electrónico es una lesión que se asocia a la glomerulopatía del trasplante y se ha sugerido que podría ser un marcador de daño mediado por la respuesta autoinmune.

¿Cómo prevenir y tratar la NCI?

Existen factores que no se pueden modificar, como sería los dependientes del donante, el status inmunológico, los factores genéticos, entre otros. No obstante, en muchos se pudiera hacer profilaxis mediante un adecuado algoritmo de selección una vez generado un posible DF, como sería buscando la mejor compatibilidad HLA, adecuando el órgano al status inmunológico, anticorpal, realizando en algunos casos cross match fresco, el uso del cross match virtual. Muchos de ellos serán expuestos en otros capítulos de la presente obra, por tanto, nos vamos a referir a otros factores de influencia.

Tratamiento de la hipertensión arterial (HTA)

El descenso de la tensión arterial puede frenar la progresión de la enfermedad renal en pacientes no diabéticos con deterioro moderado y severo del filtrado glomerular. Independientemente de los factores causales, la reducción de las cifras tensionales es por tanto una prioridad clínica en esta población. Con todo, no existe un nivel de evidencia adecuado que demuestre que el estricto control de la HTA minimice la enfermedad cardiovascular y la NCI, pero parece prudente adoptar las medidas terapéuticas de la población general. Dado que la HTA y la proteinuria se asocian

frecuentemente en el curso de la NCI, un abordaje terapéutico conjunto parece mejor cuando ambas situaciones concurren. En esta línea, se recomienda una tensión arterial de $\leq 130/80$ en pacientes trasplantados renales sin proteinuria y cifras de $\leq 125/75$ en aquellos con proteinuria.

Cualquier fármaco antihipertensivo puede ser útil para el control de la HTA postrasplante renal, con sus ventajas e inconvenientes. Sin embargo, en estos pacientes existe en general una activación del sistema renina-angiotensina y es por ello aconsejable comenzar con fármacos que disminuyen la vasoconstricción intrarrenal y/o la presión intraglomerular, evitando al inicio sustancias que estimulan el SRA, como los diuréticos, salvo que la situación clínica lo requiera. Por sus propiedades farmacológicas, estos efectos los consiguen los calcio antagonistas y los fármacos que bloquean el SRA, IECA o los antagonistas de su receptor AT1 (ARA). Esto se traduce en una mejoría de la función renal y la evolución de la NCI.

Obviamente, las primeras medidas consistirán en la restricción de la sal, control del peso, evitar el alcohol y otros fármacos hipertensinógenos, así como en la optimización de la medicación inmunosupresora.

La conversión de ciclosporina a tacrolimus, puede ser beneficiosa en casos de HTA severa. En enfermos con proteinuria (≥ 500 mg/día), se debe comenzar con un IECA o un ARA cuyas dosis se irán incrementando a medida que el control de la tensión arterial lo requiera. Adicionalmente, estos fármacos proporcionan cardio y renoprotección: disminución de la masa ventricular, inhibición del TGF- β , y preservación de la función renal, entre otros.

Así tras el uso de estos fármacos se debe monitorizar estrechamente sin proteinuria o con cifras < 500 mg/día, puede iniciarse el tratamiento con IECA/ARA o en su defecto emplear un antagonista del calcio no-dihidropiridínico (diltiazem o verapamil), ya que los dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, itrendipino, etc.) pueden condicionar la aparición de proteinuria y mayor deterioro de la función renal, más que pueden

interaccionar con los niveles plasmáticos de los fármacos anticalcineurínicos y sirolimus.

Si con estas medidas no se pudiera controlar la HTA se pueden asociar gradualmente otros fármacos antihipertensivos como diuréticos, β -bloqueantes o α 1-bloqueantes, individualizando la mejor opción terapéutica en cada situación clínica específica.

Finalmente, en pacientes con HTA no controlada y/o ERC debe sospecharse la presencia de estenosis de arteria del injerto renal. En estos casos debe realizarse un estudio angiográfico y eventualmente llevar a cabo medidas terapéuticas intervencionistas.

Manejo de la proteinuria

El tratamiento de la misma desde los estadios precoces es crucial para evitar el deterioro del filtrado glomerular y disminuirla morbi-mortalidad en estos pacientes. Por tanto, la reducción de la proteinuria a $< 0,5$ g/día constituye un objetivo terapéutico crucial para lograr tales beneficios.

Independientemente de un óptimo control tensional, la selección de la terapéutica más adecuada descansa en el papel de la angiotensina II en la patogénesis de la proteinuria tras el TR.

Los IECA son los fármacos de primera elección para frenar la proteinuria. Estos fármacos son seguros y eficaces para tratar esta condición tras el TR. A esta acción antiproteinúrica hay que sumarle el efecto beneficioso sobre el perfil cardiovascular, incluida la hipertrofia ventricular izquierda.

Los ARA tienen un efecto antiproteinúrico similar a los IECA, pero existe menos experiencia en el TR. Actualmente hay evidencia de que la combinación de IECA y ARA, a las máximas dosis tolerables de ambos fármacos, tiene más de cualquiera de ellos.

Tratamiento de la hiperlipidemia

El tratamiento con estatinas puede prolongar la supervivencia del injerto renal. Con estas premisas es razonable tratar precozmente la hiperlipidemia en aras de reducir estas complicaciones, especialmente en aquellos enfermos con elevado riesgo de trastornos cardiovasculares. En esta línea, la población trasplantada ha sido incluida recientemente en las guías de práctica clínica para el manejo de la enfermedad renal crónica como enfermos de alto riesgo cardiovascular.

En consonancia con estos hechos, los pacientes con TR deben ser rutinariamente evaluados para detectar dislipemia. Esto incluye la determinación trimestral en ayunas de un perfil lipídico completo (colesterol, LDL, HDL y triglicéridos). Asimismo, en caso de detectarse hiperlipidemia deberían investigarse causas secundarias.

En general, debe comenzarse con un cambio en el estilo de vida que incluye: reducción de peso e ingesta calórica, evitar el alcohol y realizar ejercicio moderado. Si con estas medidas no se resuelve el trastorno dislipémico debe instaurarse un tratamiento hipolipemiante específico acorde al trastorno lipídico subyacente.

Salvo en los trastornos hipertriglicéridémicos puros, las estatinas son los fármacos de elección. Adicionalmente a sus acciones beneficiosas sobre el perfil lipídico y cardiovascular, estos fármacos presentan ciertos efectos inmunomoduladores (disminución de la respuesta inflamatoria e inhibición de la expresión de citoquinas) que les confieren un potencial papel protector en la NCI.

Hay que tener en cuenta que la ciclosporina incrementa los niveles plasmáticos de las estatinas, principalmente de la simvastatina, atorvastatina y lovastatina. En las situaciones que persista el trastorno dislipémico la reducción paulatina de la inmunosupresión (esteroides, ciclosporina o sirolimus) pudiera ser eficaz para mejorar el perfil lipídico. En casos severos, la conversión de ciclosporina a tacrolimus debe ser considerada, siempre que las condiciones clínicas lo permitan. En pacientes con NCI, esta medida puede representar una estrategia útil para optimizar el perfil lipídico.

Dado el efecto deletéreo sinérgico de la hiperglucemia y la hiperlipidemia sobre la enfermedad cardiovascular y posiblemente sobre la NCI. En los pacientes que desarrollen diabetes postrasplante se debería intensificar el tratamiento hipolipemiente basándose en las recomendaciones americanas para el control de la hiperlipidemia en la diabetes mellitus tipo 2. Finalmente, la terapia hipolipemiente pudiera enlentecer la progresión de la ERC, lo cual pudiera extrapolarse a los pacientes portadores de un injerto renal con deterioro del filtrado glomerular.

Hiperglucemia

El diagnóstico de diabetes mellitus postrasplante renal, según los criterios del Comité de Expertos para esta enfermedad, es relativamente frecuente (5-20%) y constituye un factor de riesgo independiente para la supervivencia del paciente y del injerto. En general, la diabetes mellitus postrasplante es consecuencia del síndrome de resistencia a la insulina en cuya patogenia intervienen múltiples factores, incluida la inmunosupresión.

Asimismo, el virus de la hepatitis C ha sido relacionado con la aparición de esta alteración metabólica, especialmente en los que reciben tacrolimus. Por tanto la identificación precoz de este síndrome metabólico, seguir las medidas no farmacológicas, individualizar la inmunosupresión y tratar adecuadamente los trastornos glucídicos, constituyen las medidas terapéuticas más idóneas para combatir esta devastadora complicación.

Existen evidencias de que el control estricto de la glucemia confiere un menor riesgo de complicaciones metabólicas. Por tanto, en aquellos pacientes en los que se detecte diabetes o que cumplan criterios de glucosa alterada en ayunas(100-125 mg/dl) ó test de tolerancia alterado en algunas de las consultas programadas, se deben reforzar las medidas generales (dieta, peso, ejercicio físico, etc.) y considerar la sustitución del tacrolimus por ciclosporina, principalmente en aquellos con más de 6 meses postrasplante sin riesgo inmunológico. Opcionalmente la reducción o eliminación de esteroides puede contribuir a evitar la hiperglucemia postrasplante renal. Si con estas

medidas no se logra controlar las cifras de glucemia en 2-4 meses, se debe seguir un esquema terapéutico paulatino similar al empleado en población general afecta de diabetes mellitus tipo 2.

Habito de fumar

El cese del hábito postrasplante se ha relacionado con una mejoría en las tasas de supervivencia del injerto y del paciente, ya que como se comentó anteriormente, el mismo es deletéreo para el paciente e injerto. Por tanto, debe recomendarse con fuerza abandonar este hábito desde la etapa pretrasplante para evitar estas complicaciones.

Sobrepeso

La obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) y el sobrepeso se asocian a una mayor tasa de función renal retardada postrasplante renal, pero existe controversia sobre el pronóstico de estos pacientes a más largo plazo.

Es posible que un desbalance entre las demandas metabólicas del receptor y la masa renal del injerto explique, en parte, la aparición de NCI. Al mismo tiempo, la obesidad contribuye a un peor perfil cardiovascular de los receptores de un injerto renal, incluido los trastornos hiperglucémicos.

Debe recomendarse la reducción de peso en aquellos pacientes con $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ para mejorar el pronóstico a largo plazo. El ejercicio moderado y una dieta hipocalórica equilibrada son las mejores medidas para alcanzar este objetivo. Un apoyo psicológico puede servir de gran ayuda. La retirada de esteroides pudiera contribuir a la reducción del peso en estos pacientes.

En otras latitudes incluso recomiendan colocar un balón intragástrico que produce una sensación de plenitud o hacer una cirugía bariátrica. De todas formas, los pacientes con obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) que reciben un injerto renal presentan una supervivencia significativamente mayor que aquellos que permanecen en diálisis con un nivel de sobrepeso similar.

Fármacos antiproliferativos y otras medidas

Existen evidencias de que algunas citoquinas, principalmente, el TGF- β 1, intervienen en el desarrollo de la fibrosis intersticial que acompaña a la NCI.

Así mismo, algunos inmunosupresores activan el SRA y la angiotensina II es un potente estímulo de la formación de TGF- β 1. Por tanto, el bloqueo de este sistema pudiera ser una alternativa terapéutica para evitar o minimizar la NCI. Estudios recientes han demostrado que la administración de losartán a pacientes trasplantados con NCI, disminuye significativamente los niveles de TGF- β 1. De confirmarse estos efectos en futuros estudios, estas sustancias podrían ser una opción terapéutica ideal para reducir esta complicación.

Los ácidos grasos omega-3 tienen propiedades antiproteinúricas y antiinflamatorias a través de modular la producción de prostaglandinas vasoconstrictoras y disminuir la generación de TNF- α e IL-1. En el TR se ha observado un modesto descenso de estas citoquinas durante los episodios de rechazo agudo, así como una estabilidad de la función renal en pacientes con NCI.

Queda por aclarar si su administración continuada desde etapas precoces del trasplante reduce la tasa de aparición de NCI.

¿Existe relación entre la terapia inmunosupresora y la NCI?

Por la etiología multifactorial de la NCI, el tratamiento inmunosupresor tiene una enorme relevancia tanto en la prevención y como en el desarrollo de la misma. El fármaco inmunosupresor ideal para la prevención sigue sin definirse y consistiría en un potente y selectivo fármaco inmunosupresor, que bloqueara de manera selectiva no solamente la respuesta T sino también la B, elevada eficacia en la prevención de los episodios de rechazo agudo, sin efectos nefrotóxicos, con un potente efecto antiproliferativo y un buen rango de seguridad, especialmente cardiovascular.

Para analizar la relevancia del tratamiento inmunosupresor en la modificación de la historia natural de la NCI revisaremos los fármacos inmunosupresores de manera independiente, para concluir con un resumen sobre el impacto del tratamiento inmunosupresor en el desarrollo de la NCI.

Corticosteroides

La utilización de corticosteroides es prácticamente universal en el TR por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. El efecto antiinflamatorio y antiproliferativo de los corticosteroides podría tener algún papel en la prevención de la NCI.

A pesar de ello, son bien conocidos los innumerables efectos adversos asociados a su uso, especialmente la inducción de factores de riesgo cardiovascular (diabetes, dislipemia e hipertensión arterial) y el desarrollo de osteoporosis. En general dichos efectos adversos aparecen a largo plazo y suelen ser dosis dependientes. Por este perfil de seguridad adverso asociado al tratamiento con corticosteroides se han hecho múltiples intentos de eliminación y/o supresión en el TR con más o menos éxito.

La supresión racional y progresiva de los corticoides debería ser un objetivo terapéutico primordial en todos los pacientes trasplantados renales, a excepción de los pacientes de riesgo inmunológico, para evitar la morbi-mortalidad asociada a su utilización crónica.

El efecto antiproliferativo y antiinflamatorio de los corticoides debería quedar compensado por los fármacos inmunosupresores actuales, especialmente: Mofetil-Micofenolato y los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus), con potente acción antiproliferativa.

Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)

La valoración del papel de los inhibidores de la calcineurina (ICN) en la prevención y desarrollo de la NCI se realizará de manera conjunta, sin diferenciarlos ya que existe similitud en su mecanismo de acción y en su perfil de seguridad. Además, la mayoría de

estudios comparativos entre los dos inhibidores de la calcineurina, coinciden en sus resultados tanto en la incidencia de rechazo agudo como en el desarrollo de NCI.

Los ICN suponen un elemento fundamental en la fisiopatología de la NCI. Su introducción en la terapia inmunosupresora del trasplante renal supuso el avance más importante de los últimos 20 años en el mundo del trasplante de órganos, con un descenso significativo en la incidencia de rechazo agudo. Este descenso en la incidencia de rechazo agudo repercutió de manera muy positiva en los resultados de supervivencia del paciente e injerto en el primer año del trasplante.

A pesar de ello, pronto se constató e identificó su efecto nefrotóxico, directamente relacionado con su mecanismo de acción, con el desarrollo de una severa vasoconstricción arteriolar, descenso del filtrado glomerular y presencia de una fibrosis intersticial creciente, con destrucción del parénquima renal y aparición de insuficiencia renal progresiva.

Por lo tanto, los ICN presentan una dualidad respecto al desarrollo de la NCI, por una parte, previenen su desarrollo por la prevención del rechazo agudo, pero por otra parte participan de manera directa en su patogénesis a través de su efecto nefrotóxico, y probablemente también a través de la inducción de factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, hipertensión arterial y dislipemia. Estudios de biopsias de protocolo han demostrado el carácter universal y progresivo de la nefrotoxicidad asociada a los ICN y su importante contribución en el desarrollo de la NCI.

Otros estudios han demostrado como la supervivencia del injerto a largo plazo (> 10 años) es superior en los pacientes libres de ICN y tratados con azatioprina frente a los que mantenían el tratamiento con ciclosporina. Superado el primer año de trasplante, la eliminación de los ICN se asocia a una mejor función renal y mayor supervivencia del injerto renal, probablemente relacionado con la ausencia de nefrotoxicidad y un menor desarrollo de NCI. Resulta difícil definir la situación actual de los ICN en el desarrollo de la NCI por la posibilidad de su utilización en combinación con MMF o ciclosporina.

La combinación de ICN con MMF o SRL permite una minimización importante en las dosis y niveles de los ICN que probablemente evita, al menos en parte, su efecto nefrotóxico y profibrogenético y el posible desarrollo de NCI. A pesar de ello, la administración de ICN está inevitablemente asociada al desarrollo de nefrotoxicidad y secundariamente de fibrosis renal y NCI, aunque este efecto es dosis-niveles dependientes y ocurre de manera crónica en el tiempo.

También debemos comentar que la sensibilidad del injerto renal al efecto nefrotóxico de la ICN es distinta dependiendo del estado nefrológico previo del riñón y especialmente de la edad del donante. Injertos procedentes de donantes de edad avanzada y/o marginal son mucho más sensibles al efecto nefrotóxico de los ICN que riñones de donantes joven u óptimo.

Fármacos antimetabolitos Inhibidores de la síntesis de purinas Mofetil Micofenolato o ácido micofenólico con recubrimiento entérico

Resulta difícil definir el papel de los fármacos antimetabolitos en la prevención de la NCI, ya que en general suponen la segunda línea terapéutica en la terapia inmunosupresora en TR. Su efecto preventivo de la NCI podría estar en relación a: efecto sobre la prevención del rechazo agudo, minimización de los inhibidores de la calcineurina, sustitución de los mismos en el postrasplante a medio plazo, ausencia de nefrotoxicidad y no inducción de factores de riesgo cardiovascular, mas su efecto directo antiproliferativo.

Es posible que su efecto final en la prevención de la NCI sea una combinación de todos ellos, pero lo cierto es que la introducción de esos fármacos, especialmente el MMF, ha tenido un impacto positivo en los resultados a largo plazo del trasplante renal, probablemente a través de una reducción muy significativa en la incidencia de rechazo agudo y también a través de una disminución en la incidencia de NCI al permitir la minimización de los anticalcineurínicos y por su efecto antiproliferativo.

Resulta evidente que el potencial inmunosupresor de MMF es muy superior a la Azatioprina, con una reducción muy significativa en la incidencia de rechazo agudo al

comparar los resultados de los dos fármacos en combinación con ciclosporina. Respecto al micofenolato con recubrimiento entérico, a pesar de su correcto diseño teórico, no parece aportar ventajas superiores respecto al MMF, ni en términos de eficacia ni de tolerancia gastrointestinal.

Inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus)

La introducción de sirolimus en el mundo de la inmunosupresión fue a finales de los 90, y existe mucha evidencia sobre su capacidad en la prevención de la NCI. A pesar de ello, y al menos desde la perspectiva teórica, los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) serían los fármacos de elección en el tratamiento y prevención de la NCI. Por su potente y selectivo efecto inmunosupresor, su capacidad antiproliferativa, la ausencia de nefrotoxicidad y un favorable perfil cardiovascular, la introducción de los inhibidores de mTOR en el TR debería cambiar la historia natural de la NCI.

La forma de uso en los protocolos pudiera ser: combinación con anticalcineurínicos, suspensión precoz de los mismos, tratamiento libre de ellos, ó conversión crónica a sirolimus o everolimus.

La combinación de los inhibidores de mTOR con ciclosporina o tacrolimus, se acompaña a mediano plazo de un deterioro de la función renal en comparación con terapias libres de mTOR - MMF, debido probablemente a un incremento del efecto nefrotóxico de los anticalcineurínicos. No existen datos histológicos que avalen esta peor función renal, pero seguramente obedece a un mayor grado de fibrosis renal y a una mayor incidencia de NCI. Datos en modelos experimentales confirman la mayor severidad de la nefrotoxicidad asociado a los ICN, cuando se asocian con inhibidores de mTOR.

Por todo ello, parece poco recomendable las terapias combinadas de mTOR + ICN durante periodos prolongados, a pesar de su elevada eficacia en la prevención de los episodios de rechazo agudo. Debería plantearse a medio plazo la eliminación de los ICN o por lo menos su minimización.

En algunos centros norteamericanos es una práctica habitual la sustitución de los ICN a los pocos meses del trasplante, una vez superado el postrasplante inmediato, evitado el rechazo agudo y los problemas quirúrgicos y de retraso de la función renal. Se continúan encontrando evidencias de la reducción en la NCI bajo esta conducta. En general parece razonable pensar en la posibilidad de convertir terapias con ICN a mTOR, pero siempre se deberían de realizar de manera precoz, sin esperar a la existencia de lesiones severas de NCI que en muchos casos resultarían irreversibles.

Además, en casos de lesiones evolucionadas de NCI, la conversión a SRL podría resultar contradictoria al incrementar la magnitud de la proteinuria y probablemente acelerar la progresión de la ERC.

Inducción

Anticuerpos mono y policlonales

Existen cada vez más, evidencias sobre el papel de las terapias de inducción en la prevención de la NCI. La indicación y el objetivo fundamental de las terapias de inducción con anticuerpos mono o policlonales es la prevención de los episodios de rechazo agudo.

Ya existen muchos trabajos en el mundo que correlacionan terapias de inducción con disminución de la NCI. Un estudio realizado bajo la tutela del Profesor Kreis, en el Necker, demuestra mejor supervivencia de pacientes tratados con ATG (policlonales), donde encontraron menor incidencia de NCI en protocolos de biopsias sistemáticas, 20% a dos años en casos tratados con ATG v/s 50 % en el resto de la muestra.

Un estudio cubano, realizado en el Instituto de Nefrología demuestra que el uso de policlonales en inducción, se acompañó de menor incidencia de rechazo agudo, menos crisis postrasplante y mejor función renal de los casos al primer año del mismo. Cuando se realizaron biopsias ante las disfunciones renales, las lesiones vistas en los pacientes tratados con el policlonal, era de menor severidad que en el grupo control. Se

puede inferir de ese estudio, que a menor incidencia de rechazo agudo y mejor función de esos casos al año, puede que se correlacione con una menor prevalencia de la NCI.

Mucho se habla del efecto a largo plazo de los policlonales, que incluso a 10 años se evidencian las modificaciones que realizan sobre las células CD3, CD4 y CD8, y la inversión del índice CD4/CD8, algo muy relacionado con la hipótesis de la tolerancia que producen, lo que redundaría positivamente en una baja incidencia de NCI a través de la eliminación del componente inmunológico de la NCI.

Otra ventaja de las terapias de inducciones la posibilidad de evitar y/o minimizar la administración del anticaicineurínico en el postrasplante inmediato, evitando de este modo su efecto nefrotóxico y el posible efecto lesivo sobre un injerto renal muy sensible en esta fase por el síndrome de isquemia-reperfusión. Las pautas de inducción permiten terapias libres de ICN, con la asociación de SRL+ MMF, con una muy baja incidencia de rechazo agudo y un aceptable perfil de seguridad. En resumen, es difícil definir el papel de las terapias de inducción en el desarrollo de la NCI, pero su correcta utilización disminuye de manera significativa la incidencia de rechazo agudo y permite utilizar pautas libres de ICN que deberían ir acompañadas de una menor incidencia a largo plazo de NCI.

Anticuerpos monoclonales Rituximab (Mabthera®)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno CD20 del linfocito B, que inhibe la proliferación celular e induce apoptosis. Aprobado para el tratamiento de los linfomas de células B, se ha utilizado en la preparación del TR en presencia de incompatibilidad ABO y en el tratamiento del rechazo agudo humoral. El tratamiento incluye la administración de una sola dosis de 375 mg/m^2 , que provoca una depleción de linfocitos B que se mantiene durante semanas o meses. Puede administrarse en vena periférica y, aunque infrecuente, puede provocar reacciones anafilácticas, lo que aconseja su administración bajo una estrecha monitorización.

Alemtuzumab (Campath-1H)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al antígeno CD52 presente en los linfocitos T y B, en las células agresoras naturales y, en menor medida, en monocitos y macrófagos, indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Actualmente la FDA norteamericana ha retirado su aprobación, pero, no obstante, por su intensa y prolongada acción linfocítica frente a linfocitos B y T, su facilidad de administración y su bajo coste, mantienen el interés de este fármaco para trasplante. Los efectos secundarios incluyen reacciones de primera dosis, menos grave que las debidas a OKT3, así como anemia, leucopenia y pancitopenia.

Belatacept (Nulojix®)

Es una proteína recombinante producto de la fusión entre el dominio extracelular de CTLA-4 humano y un fragmento modificado del dominio Fc de IgG1 humano. La diana terapéutica es el bloqueo del enlace CD28:CD80/CD86, señal de coestimulación requerida para la activación de células T.

Está indicado como profilaxis del rechazo agudo en TR y se utiliza en combinación con ácido micofenólico y corticosteroides e inducción con basiliximab, sin inhibidores de calcineurina. Se administra por vía intravenosa. A pesar de una más alta tasa de rechazo agudo, los pacientes tratados con belatacept, en comparación con ciclosporina A, presentan una mejor función renal, menor tasa de anticuerpos antilinfocitarios y mejor sobrevida del injerto a largo plazo.

Está contraindicado en receptores con serología negativa pretrasplante al virus de Epstein-Barr por el riesgo incrementado de presentar enfermedad linfoproliferativa.

Eculizumab (Soliris®)

Anticuerpo IgG2/4 monoclonal humanizado dirigido contra la fracción C5 terminal del sistema del complemento. Está aprobado su uso clínico para hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). En TR se viene

usando para la prevención y/o tratamiento de SHUa postrasplante. Fuera de ficha técnica se viene explorando su utilidad en la prevención y/o tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos y también para microangiopatía trombótica de diferentes etiologías. Los pacientes que van a recibir eculizumab deben estar previamente vacunados frente a *Neisseria meningitidis*.

De manera general, los monoclonales han demostrado disminuir la incidencia del rechazo agudo y por ende del crónico y la NCI, esa es la vía por la que se correlacionan a menor NCI.

Nuevos fármacos inmunosupresores

Existen pocos datos respecto al papel de los nuevos fármacos inmunosupresores en la prevención de la NCI. El desarrollo de la NCI es un proceso crónico que suele ocurrir a partir del 3-4 año de TR, y que requiere para su diagnóstico precoz la práctica de biopsias de protocolo. Hasta la fecha ningún fármaco en desarrollo ha demostrado ninguna capacidad en la prevención de la NCI. Los estudios de desarrollo de los nuevos fármacos inmunosupresores se limitan a demostrar su utilidad y eficacia en la prevención del rechazo agudo, sin proponerse como objetivo la prevención de la NCI.

Dichos estudios suelen tener una duración muy limitada en el tiempo (6-24 meses), lo cual impide poder analizar su influencia en el desarrollo de NCI.

De los fármacos actualmente en desarrollo, el único que podría tener alguna capacidad en la prevención de la NCI es el belatacept (LEA29Y), potente anticuerpo monoclonal bloqueante de la co-estimulación (anti-CD28), con elevada eficacia en la prevención del rechazo agudo, sin efectos nefrotóxicos y con un buen perfil de seguridad. Su única limitación radica en su administración por vía parenteral. Datos recientes de belatacept confirman su capacidad en la prevención del RA con un buen perfil de seguridad y una mejoría significativa de la función renal al año de trasplante en comparación con pautas de ICN + MMF. Estudios prospectivos a largo plazo de este y otros fármacos inmunosupresores deberían demostrar su capacidad en la prevención de la NCI.

¿Qué estrategias se pudieran entonces concluir como prevención de la NCI?

En factores inmunológicos:

Mejorar la histocompatibilidad entre donante y receptor

Estudiar la respuesta anticorpal anti HLA y trazar estrategias de asignación

Prevenir y tratar el rechazo agudo (esquemascuadruples y biomoleculas)

Optimizar los inmunosupresores de mantenimiento

En factores no inmunológicos:

Inhibir el síndrome de isquemia-reperfusión

Disminuir las isquemias, en todo lo que se pueda

Uso de antioxidantes en las soluciones de preservación renal, perfeccionando las mismas o utilizando las mas recomendadas

Compatibilizar siempre que se pueda, en la asignación del órgano: masa renal, edad, sexo

Control estricto de la T.A, empleando IECA, antagonistas de receptores A II, antagonistas del Ca

Control de la hipertensión glomerular, mediante el control de la T.A, disminución de la ingestión de proteínas

Control de las hiperglicemias

Control del peso corporal

Reducción de la proteinuria

Control de la hiperlipidemia

Inhibición de la proliferación músculo liso, mediante heparinoides, inmunosupresores mTORy suspendiendo el hábito de fumar.

¿Se tiene identificado en Cuba, la incidencia y prevalencia de la NCI?

Realmente no existen reportes nacionales multicéntricos. No obstante, en el Congreso FRATERNOS, Palacio de Convenciones 2015, se presentaron los datos de una cohorte de trasplantes (n= 512) realizados en el Instituto de Nefrología, escuela de la especialidad del país, en el período comprendido entre 1993-2010, ambos incluidos, seguidos al cierre del 2013. De ellos, 112 trasplantes eran de DV y el resto fallecido.

Como se puede apreciar en la tabla 1, para primeros trasplantes, la causa fundamental de pérdidas de injertos fue la NCI, que se encontró significativamente por delante a la muerte.

Pudiéramos preguntarnos: **¿Por qué en nuestro medio no se comportó igual a los reportes internacionales donde en ellos, la primera causa es la muerte del paciente?**

Para esta respuesta hay que tener presente que eso depende de las curvas de supervivencias de pacientes e injertos. Los reportes internacionales que sitúan a la muerte del paciente (y por tanto de la función renal) como la primera causa de pérdidas de injertos, reportan curvas de supervivencias al primer año, por encima del 90 %, con vida media de injertos en el orden de los 10 y más años.

Superior a los reportes del trasplante cubano, que por diferentes motivos que pueden explicarse en otro capítulo, se mantienen en el orden del 70 al 80%, la supervivencia del primer año. Por supuesto que, a curvas menores, no se puede querer esperar encontrar que la primera causa de pérdidas renales sea la muerte, porque no tiene el tiempo suficiente esa cohorte, de poder asistir a la misma, más bien los casos en Cuba, pierden el injerto por NCI y esa es la primera causa de pérdida de los mismos. Los pacientes retornan a las diálisis mucho más frecuentes por pérdida de función renal, que tiempo tiene para vivir más años y entonces encontrar la muerte como primera causa.

Resumiendo, que para primeros trasplantes DF que constituye el mayor volumen de casos, a menores supervivencias en nuestro modelo, se invierte la primera y segunda causa de pérdidas de injertos, predominando la NCI y no la muerte del paciente.

Sin embargo, para segundos trasplantes pudiera parecer que efectivamente si es la muerte la primera causa de pérdida de los injertos y pacientes y que secundariamente se observa la DCI. Es aconsejable analizar esta aparente coincidencia teórica con que los segundos trasplantes DF del país, tienen supervivencias menores que el primero, y que la muerte del paciente ocurre en el primer año, es decir que no es una cohorte de larga evolución, por tanto, las causas de muerte son también diferentes. En la cohorte del Instituto de Nefrología, predominó la muerte por sepsis o el sangrado, mientras que en los reportes de países desarrollados es la cardio-cerebrovascular la primera causa.

Para el caso del trasplante DV, donde las curvas de supervivencias son bien superiores a las del DF, si se puede apreciar lo que se reporta internacionalmente, primero que todo se pierden los injertos por la pérdida o muerte del paciente, y secundariamente es que aparece la NCI, sabiendo que es un trasplante que se hace en una atmósfera inmunológica muy favorable, con isquemias frías bien cortas en relación al trasplante fallecido.

Tabla 1. Causas de pérdidas del injerto, 1993-2010. Instituto de Nefrología.

Pérdidas del injerto	1 ^{er} Tx- DF	2 ^{do} Tx -DF	Tx DV
Nefropatía Crónica	27,50%	27,80%	19,70%
Muerte, riñón funcionando	20,80%	33,30%	31,10%
Rechazo Agudo	16,70%	11,10%	8,20%
Nunca funcionante	9,60%	5,60%	3,30%

Fuente: CCNTR del Instituto de Nefrología.

Si extrapolamos los resultados expuestos por el Instituto de Nefrología, a lo que ocurre como país en los últimos años, pudiéramos referirnos a los registros de la Organización Nacional de Trasplantes y que se reporta y actualiza cada año al registro público

Latinoamericano, del cual Cuba forma parte y por tanto rinde sus resultados para todos los tipos de trasplante de órganos sólidos y además para los tejidos, células hematopoyéticas y córneas.

Nótese en la tabla 2, que como se siguen los pacientes en un periodo de tiempo menor que cuatro años, pudiera hacernos pensar que la NCI se presenta en muy bajo %, lo cual no es así. Se requeriría de muchos años futuros de seguimiento para poder hacer expresar a la nefropatía crónica como segunda causa, lo cual para nada entra en contradicción con la tabla 1, el detalle está en que la cohorte del Instituto tuvo la oportunidad de seguir hasta más de 10 años, a la mayor parte de los receptores del trasplantente.

Tabla 2. Causas de pérdidas del injerto, 2015-2018, seguidos hasta enero 2019, Cuba.

causa de pérdidas	1 ^{er} Tx-DF n= 626		2 ^{do} Tx-DF n= 46		Tx-DV n= 75	
	No.	%	No.	%	No.	%
Nefropatía crónica	4	3.48	1	8.33	0	0.00
Muerte, riñón funcionando	45	39.13	1	8.33	1	10.00
Rechazo Agudo	16	13.91	4	33.33	1	10.00
Nunca funcionante	20	17.39	2	16.67	2	20.00
Trombosis vascular	14	12.17	0	0.00	4	40.00
Sangrado quirúrgico	12	10.43	2	16.67	0	0.00
Recidiva GP	1	0.87	0	0.00	0	0.00
Sepsis	1	0.87	0	0.00	1	10.00
Uropatía	1	0.87	0	0.00	0	0.00
Rechazo híperagudo	1	0.87	2	16.67	1	10.00
total	115	100.00	12	100.00	10	100.00

Fuente: CCNTR del Instituto de Nefrología

Igual que describíamos sobre las causas de muerte en los casos trasplantados entre 1993-2010, para esta cohorte más reciente, tampoco es la causa cardiovascular la primera, sino que en nuestro medio se invierte a favor de la sepsis. Por otro lado, al tener curvas de supervivencias menores y menos vida media de injertos, tampoco le damos la oportunidad de ver las causas tumorales como una de las

primeras, esas más bien se disputan en muchos estudios con las cardio-cerebrovasculares, la primera posición.

Tabla No. 3. Causas de muerte, 2015-2018, seguidos hasta enero 2019, Cuba.

causas de muerte	1 ^{er} Tx-DF n= 626		2 ^{do} Tx-DF n= 46		Tx-DV n= 75	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sepsis	21	42.86	1	1.00	2	66.67
AVE	1	2.04	0	0.00	0	0.00
IMA	15	30.61	0	0.00	0	0.00
Sangrado	6	12.24	0	0.00	1	33.33
Sangrado Digestivo Alto	1	2.04	0	0.00	0	0.00
Otras	5	10.20	0	0.00	0	0.00
Total	49	100.00	1	1.00	3	100.00

Fuente: CCNTR del Instituto de Nefrología

Resumen y conclusiones

La Nefropatía crónica del injerto constituye la segunda causa de pérdidas del injerto, después de la muerte con el injerto funcionando. En dependencia de los resultados de supervivencias de diferentes centros trasplantadores, pudiera ser incluso la primera causa de pérdida de injertos y reentrada a métodos dialíticos o de retrasplante.

Existen factores que lo propician, predominando por supuesto los inmunológicos, la compatibilidad HLA entre donante y receptor, el tipo de DV v/s DF, el status inmunológico pretrasplante, la incidencia del rechazo agudo y la isquemia fría. En los factores no inmunológicos, cada día se describen nuevos tipos, pero dentro de los más importantes encontramos: la causa de muerte del donante, el aporte nefronal, la hipertensión arterial y glomerular, los trastornos lipídicos, entre otros. Actuar desde el pretrasplante, para evitar los mismos sería lo ideal. Una vez trasplantado el paciente, se deben tener en cuenta todos en los que se pueda actuar para disminuir la incidencia y buscar una mejor supervivencia a largo plazo.

Se sabe que es imposible actuar en todos los mismos a la vez, pero el clínico no debe descuidar trabajar frente a tantas estrategias que debe encaminar el camino a buscar

una menor incidencia de la Nefropatía crónica y así lograr una mejor supervivencia del injerto y paciente.

Referencias Bibliográficas:

- 1- Hernández D, Sanchez A, Fructuosos D, Serón M, Arias M, Campistol J, Alonso A, Castillo D et al. Documento consenso español sobre nefropatía crónica del injerto. *Nefrología española*, 2006, vol 26, suplemento 1.
- 2- Sahadevan M, Kasiske B: Long term posttransplant management and complications. En: Danovitch GM, editor. *Handbook of kidney transplantation*. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2018.
- 3- Brenner BM, Mackenzie HS: Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney IntSupl.* 63: S124-S127, 1997.
- 4- Lelyem M, Morera LM, Ustariz C, Costales D, Chang A, Bencomo A. Identificación de anticuerpos anti-HLA en pacientes en espera de trasplante renal. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter* vol.31 no.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 2015. ISSN 0864-0289, versión On-line ISSN 1561-2996.
- 5- Malat G, Culkun C. The ABCs of Immunosuppression: A Primer for Primary Care Physicians. *Med Clin North Am.* 2016 May; 100(3):505-18. doi: 10.1016/j.mcna.2016.01.003. Review. [PubMed].
- 6- Bamoulid J, Staeck O, Crépin T, Halleck F, Saas P, Brakemeier S, Ducloux D, Budde K. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Oct 25. pii: gfw368. [Epub ahead of print] Review. [PubMed].
- 7- Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 22; (8):CD005632. doi: 10.1002/14651858.CD005632.pub3. Review. [PubMed]
- 8- Axelrod DA, Naik AS, Schnitzler MA, Segev DL, Dharnidharka VR, Brennan DC, Bae S, Chen J, Massie A, Lentine KL. National Variation in Use of Immunosuppression for Kidney Transplantation: A Call for Evidence-Based

- Regimen Selection. *Am J Transplant.* 2016 Aug; 16(8):2453-62. doi: 10.1111/ajt.13758. [Pubmed]
- 9- Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Costimulation Blockade in Kidney Transplantation: An Update. *Transplantation* 2016;100(11):2315-2323. [Pubmed]
- 10-Caillard S, Moulin B, Buron F, Mariat C, Audard V, Grimbert P, Marquet P. Advagraf(®) , a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. *Transpl Int.* 2016 Aug; 29(8):860-9. doi: 10.1111/tri.12674. Review. [Pubmed]
- 11-Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B, Uhl S, Tuteja S, Kaczmarek JL, French B, Umscheid CA. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2016 Jul; 16(7):2117-38. doi: 10.1111/ajt.13710. [Pubmed]
- 12-Pascual J, Diekmann F, Fernández-Rivera C, Gómez-Marqués G, Gutiérrez-Dalmau A, Pérez-Sáez MJ, Sancho-Calabuig A, Oppenheimer F. Recomendaciones para el uso de everolimus en trasplante renal de novo: falsas creencias, mitos y realidades. *Nefrología.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.11.007> [Pubmed]
- 13-Herrera R, Mármol A. Factores no inmunológicos en la disfunción crónica del injerto. *TransplantationProceed. USA*, Vol 31, No. 7, 2967. 1999.
- 14-Kantarovich F, Carbajal R, Mármol A. Evaluación clínica de factores predictivos tempranos para el TR. *TransplantationProceed. USA*, 20012: 33, 1192-1193.
- 15-Mármol A. Conferencia Magistral: Anticuerpos mono y policlonales en el trasplante renal. *Cirujano General*, 2001. México, Vol 23, No. 4, suplemento 3, octubre-diciembre.
- 16-Mármol A, Kreis H, Kantarovich F, Carbajal R. Estudio de 200 pacientes tratados con anticuerpos policlonales, Hospital Necker, Paris, 1990-1999. *Nefrología Latinoamericana*, Vol 9, No. 1, marzo 2002: 371.
- 17-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Alfonso J. Eras de inmunosupresión. En: Arce Sergio, Libro Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica, Sistema de

leyes integradoras, Editorial Ciencias Médicas, 2009.p. 116-121. ISBN 978-959-212-520-9

- 18-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Alfonzo J. Superioridad del uso de Anticuerpos Policlonales (Thymogam) en pacientes trasplantados renales en el Instituto de Nefrología, 2000-2007. Revista Cubana de Medicina. 2009, Vol 48 (3): 36-37.
- 19-Mármol A, Arce S, Valdivia A, Trujillo Y, Muñoz L. Papel de la inmunología en el trasplante renal con donante fallecido. En: Valdivia Arencibia, Trasplante renal con donante fallecido, estrategias para su desarrollo 2013, Editorial CIMEQ. Capítulo 8.p. 121-142. ISBN: 978-959-238-151-3.
- 20-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Robinson Dayra. Supervivencia del trasplante renal en tres quinquenios, Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”, 1993-2010.Memorias Cuba Salud 2012, FRATEROS 2012, .p. 4950-65. ISBN 978-959-212-811-8.
- 21-Mármol A, Valdivia A. Nefropatía crónica del injerto.En: ValdiviaArencibia, Trasplante renal con donante fallecido, estrategias para su desarrollo 2013, Editorial CIMEQ. Capítulo 23.p. 395-414. ISBN: 978-959-238-151-3.
- 22-Valdivia J, Mármol A. Factores de riesgo de supervivencia en pacientes con ERC y métodos sustitativos. En Valdivia Arencibia: Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. Editora digital Ediciones Centinela 2018. pp. 47-71. ISBN: 978-959-7243-49-6.
- 23-Mármol A, Valdivia J. Prevención de la nefropatía crónica del trasplante renal. Libro. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela 2018 .pp. 257-82. ISBN: 978-959-7243-49-6.

COMPLICACIONES MÉDICAS NO INMUNOLÓGICAS DEL TRASPLANTE RENAL.

Janete Treto Ramírez, Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Julio Valdivia Arencibia, Saylí Álvarez Díaz, Daymiris Méndez Felipe, Ernesto Delgado Almora, Sandra Arencibia Larín, Iván Rodríguez Cortina, Miguel Ángel Blanco González, Yureisy Rodríguez Ramírez, Lourdes María Pérez Clemente, Eduardo Prieto Méndez.

Introducción

La sustitución de la función renal mediante el implante de un nuevo riñón, constituye por lo general el método terapéutico de elección para los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Estadio 5. Dicho tratamiento supera en términos biológicos y de rehabilitación social a los métodos dialíticos, brindando la posibilidad de mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

El trasplante renal (TR) es un proceder altamente complejo, que está expuesto a un gran número de complicaciones. A pesar de las ventajas del mismo, es imposible revertir completamente los perjuicios heredados de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) avanzada y los relacionados con los métodos dialíticos, así como los riesgos que adicionan los medicamentos inmunosupresores.

En otros capítulos se han abordado las complicaciones vinculadas a los aspectos inmunológicos y a la cirugía del trasplante. En este apartado se hará referencia a las complicaciones no inmunológicas que se presentan en cualquier momento y pueden provocar disfunción del injerto renal y retorno del paciente a métodos dialíticos, así como una amplia morbilidad y mortalidad. Dentro de las principales se hallan las relacionadas con las enfermedades cardiovasculares, las alteraciones metabólicas, las neoplasias y las infecciones, estas últimas explicadas ampliamente en otro capítulo de este texto.

Desde hace varios años se conoce que la ERC constituye un factor de riesgo cardiovascular de primer orden, que aumenta a medida que la enfermedad renal progresa. De hecho la primera causa de muerte en pacientes en terapia sustitutiva de la función renal (TSR), es de origen cardíaco. En el TR, aunque se mejora ostensiblemente la supervivencia del paciente, aún muestra porcentajes elevados cuando se compara con población general, tanto en su primera etapa como en fases más tardías. Es por ello que todas las Guías y recomendaciones de expertos, recomiendan la detección de la enfermedad coronaria mediante pruebas de estrés en pacientes con alto riesgo cardiovascular, previo a la realización del TR. No obstante, no existen estudios con alto nivel de evidencia que determinen la mejor sistemática de cribado, para el diagnóstico de la misma en pacientes con ERC avanzada.

Las alteraciones metabólicas constituyen factores de riesgo para iniciar y/o favorecer la progresión del daño renal y cardiovascular de estos enfermos. La Diabetes Mellitus (DM) de “novo” o mejor nombrada DM post-trasplante (DMPT), es una situación similar a la DM tipo 2, considerada una condición frecuente, con una incidencia variada según se reporta por varios estudios, por la disparidad de los criterios empleados para su definición. Es sin duda uno de los determinantes de la morbimortalidad cardiovascular, más que la hipertensión arterial y la dislipidemia.

Las neoplasias muestran una mayor incidencia en estos pacientes relacionadas con la inmunosupresión y las infecciones adquiridas o reactivadas. Muchas de las nuevas terapias que se utilizan para su tratamiento están contraindicadas en trasplantados por incrementar el riesgo de rechazo. La prevención y el diagnóstico precoz de las mismas desde etapas previas al trasplante y durante la consulta de seguimiento del receptor, podrían disminuir o mejorar el pronóstico de los pacientes.

A continuación se abordarán cada una de estas complicaciones.

Enfermedades cardiovasculares y trasplante renal.

La ERC es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (ECV), aumentando su incidencia y severidad a medida que se reduce el filtrado glomerular y/o

se intensifica la excreción de albúmina, como expresión de daño microvascular. Es conocido que en ambas situaciones fisiopatológicas se incrementa el índice de concordancia para sufrir eventos cardiovasculares en estos pacientes, aumentando más aún, al añadir la presencia de placas de ateroma en vasos arteriales, como las carótidas (aterosclerosis subclínica). La herramienta utilizada para su detección es el ultrasonido con efecto doppler. Este resultado fue mostrado por el interesante proyecto NEFRONA. Dicha investigación excluyó a pacientes trasplantados, pero reveló los efectos negativos de la aterosclerosis en pacientes con ERC en sus diferentes estadios, de donde se seleccionan los futuros receptores para TR.

En estos pacientes de forma prospectiva, hubo relación significativa entre los eventos cardiovasculares y la existencia per se de placas de ateroma, así como alteraciones bioquímicas, tales como la deficiencia de vitamina D, altos niveles de fósforo, de ferritina y ácido úrico, los dos últimos en estadios más avanzados de la enfermedad. De tal manera resulta importante el diagnóstico de aterosclerosis subclínica en futuros receptores ya que aunque no impidan la realización del trasplante de forma inmediata, puede contraindicarlo en etapas posteriores, cuando el paciente manifieste la enfermedad con todos sus signos clínicos, provocando complicaciones y muerte. También puede empeorar el daño vascular del enfermo, durante la propia evolución del trasplante. Su diagnóstico precoz permitirá la aplicación de medidas preventivas en aras de disminuir dichos efectos.

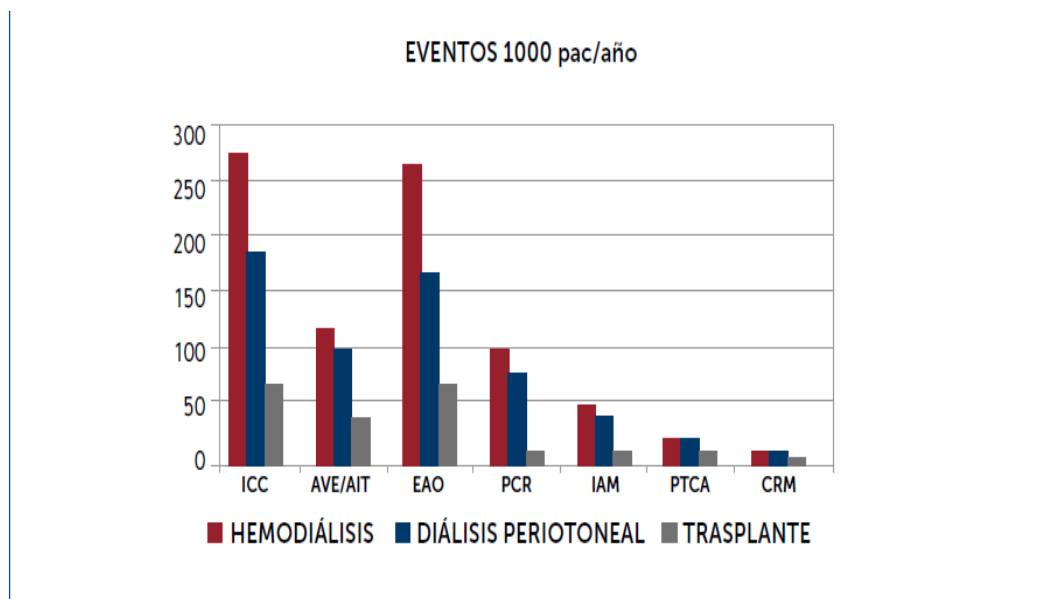
Existen varias problemáticas a la hora de abordar la ECV en pacientes dialíticos y trasplantados, tales como:

A pesar de ser la ECV la más frecuente en estos grupos, en varias ocasiones es sub diagnosticada y sub tratada (último dato reflejado por Rodrigo Orozco. Gráfica 1).

A los factores de riesgo cardiovascular tradicionales se suman otros muy importantes que hace que los pacientes mueran por causas ateroscleróticas (predominantemente en trasplantados) y no ateroscleróticas.

Los pacientes con ERC son excluidos de los grandes estudios de la ECV, lo que impide aplicar de forma correcta las terapias basadas en evidencias, fomentando cierto nihilismo terapéutico y conductas “pasivas” en los especialistas.

Resulta complejo decidir la mejor sistemática de cribado para detectar alteraciones cardiovasculares y el grado de aptitud para trasplante. A continuación se reflexionará sobre estos aspectos.



ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, AVE/AIT: accidente vascular encefálico y accidente isquémico transitorio, EAO: enfermedad arterial oclusiva, PCR: paro cardiaco, IAM: infarto agudo al miocardio, PTCA: angioplastia coronaria percutánea, CRM: cirugía de revascularización miocárdica.

Gráfico 1. Tasa de eventos CV según modalidad de reemplazo renal e intervención recibida.

Como se citaba anteriormente, múltiples son los factores de riesgo cardiovasculares en enfermos renales, con características comunes y peculiares según el estadio de la ERC y la modalidad terapéutica empleada. De tal manera, los enfermos que se encuentran en métodos dialíticos, presentan factores de riesgo relacionados con los mismos métodos de suplencia y la uremia; en cambio el paciente que recibe un trasplante exitoso, logra la eliminación de las toxinas a través del injerto funcionante, pero hereda los perjuicios provocados en el árbol vascular por la severa enfermedad renal previa y los vinculados a las terapias dialíticas recibidas.

Es por ello que hacemos referencia a los factores de riesgo relacionados con la diálisis porque muchos de nuestros trasplantados ya vivieron esa experiencia. La diálisis a pesar de los avances tecnológicos actuales, suma riesgos en el futuro receptor, sobre todo cuando la estancia es superior al año. Los nefrólogos siempre han de considerar el trasplante renal anticipado.

Por otro lado los factores de riesgo clásicos de Framingham, no tienen un comportamiento tan lineal en pacientes con ERC severa, tal como ocurre en población general. Sin embargo, una vez que el paciente se trasplanta y recobra la función renal, emergen nuevamente, sin obviar los perjuicios impresos previamente en la “memoria” cardiovascular de los mismos, si bien es cierto que muchos mejoran cuando el trasplante es exitoso.

Es conocido que el trasplante reduce las tasas de mortalidad general de los pacientes cuando se compara con la permanencia en diálisis (29 por 1000 pacientes al año versus 166 por igual número, respectivamente). Si de enfermedad aterosclerótica se trata el Infarto Agudo de miocardio (IMA) y la Enfermedad Cerebrovascular son 10 a 8 veces respectivamente más frecuentes en pacientes con ERC en hemodiálisis, que en población general.

A pesar de las altas tasas que presentan, aproximadamente el 24% de la mortalidad general no se atribuye directamente a causas aterosclerótica, sino a la muerte súbita por arritmias malignas. Esta cifra se reduce marcadamente en pacientes trasplantados, equivalentes a menor mortalidad. El control del medio interno u homeostasia asociado a la función total o parcial del injerto y la no necesidad de diálisis, son en buena parte los responsables de estos resultados.

Las arritmias se asocian a la hemodiálisis por los cambios bruscos de volumen y los electrolitos, siendo más frecuentes en las primeras horas después del proceder o en el llamado periodo largo. De ahí que los eventos de muerte súbita que se presentan en trasplantados con función renal aceptable, se asocien más a causas isquémicas miocárdicas.

En el periodo postrasplante, se le adjudica el 30% de las muertes a la ECV, siendo así la principal causa. En un estudio realizado en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) en el periodo 2005-2015, fue esta la causa principal de decesos, presentada en el 42,8 % de los pacientes, escoltada por las infecciones.

Otras series reportan una incidencia acumulada de IMA dentro de los tres años después del trasplante de 4.2-11.1%. Ya que la incidencia/prevalencia, así como la morbilidad y mortalidad asociada son tan elevadas en los pacientes con ERC en diálisis y en receptores de TR, es necesario realizar una evaluación cardiovascular en todos los potenciales receptores. A continuación se abordarán los factores de riesgo CV previos al TR y los estudios recomendados para su pesquisa.

Factores de riesgo CV en potenciales receptores de trasplante

Anteriormente se planteaba la disminución en la sensibilidad del score de Framingham para evaluar el riesgo CV en pacientes con ERC avanzada, en relación con la conocida “Epidemiología Inversa”, aunque algunos factores mantienen su relevancia, tales como, padecer de DM y el tabaquismo. Esta disminución o relación menos lineal, se relaciona con los resultados en diferentes Ensayos Clínicos, donde cifras altas de tensión arterial (hasta ciertos valores), la obesidad y las alteraciones lipídicas, no se asocian a mayor mortalidad en diálisis (contrario a la población general y trasplantada).

Naturalmente también se deben incrementar el número de investigaciones y extender el tiempo de seguimiento para obtener resultados más concretos, ya que no se puede confundir asociación con causalidad. A la escasez de estudios, la no inclusión de pacientes con filtrado glomerular reducido o trasplante renal en los mismos y al temido Síndrome Malnutrición-Inflamación-Aterosclerosis (MIA), pueden deberse estos resultados.

El antecedente de enfermedad vascular incrementa el riesgo en los pacientes, aunque sus signos y síntomas no sean propiamente cardíacos (antecedentes de enfermedad cerebrovascular, insuficiencia arterial periférica, isquemia mesentérica o aneurisma de la aorta abdominal). Muchos no son admitidos en lista para trasplante.

Su inclusión debe colegiarse de forma anticipada con la participación de un grupo multidisciplinario, que incluya a nefrólogos, cardiólogos y otras especialidades necesarias. La evaluación cardiovascular debe ser profunda, dado que esta cirugía entraña riesgos y el objetivo es prolongar la vida del paciente con la mejor calidad posible, por tanto debe realizarse en aquellos que proyecten una buena supervivencia. Además, la justicia debe primar en nuestro quehacer, como un principio ético insoslayable y por tanto se ha de seleccionar adecuadamente al receptor, dado la desigualdad entre la oferta y demanda de órganos, por la escasez de vísceras para el trasplante, creciendo la competencia y el número de pacientes en lista de espera. La premisa planteada por el profesor Carlos Gutiérrez y otros experimentados profesionales, que todo paciente con ERC avanzada puede ser candidato a TR, mientras no se demuestre lo contrario, incrementan el sentido de la justicia y provoca no pocas discusiones científicas en el colectivo de médicos tratantes.

Los pacientes sin antecedentes de DM, enfermedad coronaria activa y enfermedad arterial periférica con dos o menos factores de riesgo son considerados como bajo riesgo cardiovascular, mientras que aquellos pacientes con más de dos factores de riesgo, enfermedad vascular periférica o diabetes sin evidencia de microangiopatía, se consideran como riesgo cardiovascular intermedio. Son clasificados de alto riesgo los diabéticos con microangiopatía, los que sufren una ECV previa o insuficiencia coronaria activa.

En todos los grupos de riesgo es conveniente realizar ecocardiograma en reposo para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda, valvulopatías, reducción de la fracción de eyección ventricular y la hipertensión pulmonar. Al respecto, según la experiencia del autor, se aprecian algunos pacientes con alteraciones marcadas al ecocardiograma, que tras la realización de hemodiálisis más frecuentes y el ajuste del peso seco, establecen cambios sorprendentes en dicho estudio, realizado incluso por el mismo explorador, con sobrada experiencia.

Esto de forma inicial puede dirigirnos a erróneas categorizaciones de los mismos. Es por ello que se obtienen falsos positivos, así como también falsos negativos, si no

realizamos los Test de Esfuerzo y nos contentamos con un Eco en reposo normal en individuos de mayor riesgo. Cuando nos sorprende la presencia de un evento CV como el IMA, en pacientes recién trasplantados, puede responder al sub diagnóstico previo de la enfermedad aterosclerótica severa, si bien es cierto que los estudios realizados primeramente, para el cribado de la misma, no muestran un alto nivel de evidencia en esta población.

De manera general se contraindica el TR en pacientes con enfermedad multivaso coronario que no sea posible revascularizar, en valvulopatías coronarias severas y en la hipertensión pulmonar intensa, que no sea causada por sobrecarga de volumen y no respondan al tratamiento etiológico. La fracción ventricular seriamente disminuida (menor de 30%), puede considerarse un factor de riesgo relativo, de importancia.

En la Tabla 1 se clasifican a los pacientes según el riesgo CV y se citan los estudios, que hasta la actualidad, se deben implementar para considerar el grado de aptitud para TR. Se reserva los estudios más agresivos (coronariografía), para pacientes de alto riesgo o en aquellos con otros estudios previos positivos. La realización de este examen puede generar complicaciones y terminar con la función renal residual de los pacientes, tan defendida en los últimos años. Es por ello que se ha de sopesar los riesgos y su realización no debe ser considerada un mero estudio de rutina y presupone una conducta.

Tabla 1. Estudios requeridos para la evaluación CV acorde a la clasificación de riesgo de futuros receptores de TR.

CATEGORÍA DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO	TIPO DE ESTUDIO
BAJO	<p>≤ 2 factores de riesgo: Edad > 60. HTA. Dislipidemia. Diálisis > 1 año. Tabaquismo. Hipertrofia de ventrículo izquierdo. Antecedentes familiares de muerte cardiovascular temprana.</p> <ul style="list-style-type: none"> . No angina ni ECV. . No diabetes. . No enfermedad vascular periférica. 	Ecocardiograma en reposo que debe realizarse cada 2 años.
INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> . No angina ni ECV. . DM sin microangiopatía <p>Enfermedad vascular periférica o ≥ 3 factores de riesgo.</p>	<p>Prueba de esfuerzo (ecocardiograma con dobutamina o estudio nuclear)</p> <p>Ecocardiograma en reposo. Deben repetirse cada año.</p>
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> . DM con microangiopatía. . ECV previa. . Síntomas de enfermedad coronaria activa. 	<p>Coronariografía.</p> <p>Ecocardiograma en reposo. Deben repetirse cada año.</p>

Una vez que se logre el trasplante muchos de los factores de riesgo anteriores persisten y otros nuevos se suman como: la Diabetes Mellitus post trasplante, (que se explicará en detalle a continuación), la hipertensión arterial y la hiperlipidemia inducida por el tratamiento inmunosupresor, la proteinuria de origen multifactorial, la inflamación crónica asociada al implante o a infecciones recurrentes.

Como se aprecia muchos factores se deben prevenir y controlar antes y durante el trasplante y para esto resulta básico el trabajo con enfoque preventivo, la educación y cooperación de los pacientes. A continuación abordaremos las alteraciones en el metabolismo de la glucemia, tan frecuente en el TR, que arroja más dificultades vasculares en estos casos.

Alteraciones metabólicas en el TR

La presencia de DM pre trasplante y DMPT están asociadas a alto riesgo de eventos cardiovasculares, fallo del injerto renal, mayor hospitalización y mortalidad, por lo que el diagnóstico y el tratamiento oportuno son imprescindibles.

La realización del TR en pacientes diabéticos varía según la serie y el periodo analizado. En un estudio realizado en el CIMEQ, que precisó los factores de riesgo en pacientes trasplantados en el periodo 1999-2004, encontró que el 18,3% de los mismos eran diabéticos antes del trasplante. Otra investigación similar que recoge los resultados del trasplante desde 2005-2015 reportó un 7,4%, análogo al mostrado por el Instituto de Nefrología de Cuba en el periodo 1994-2004. Como se aprecia, a pesar de la alta incidencia y prevalencia de pacientes diabéticos en diálisis, la alta morbilidad de los mismos y la edad avanzada en algunos casos, asociada a la DM tipo 2, reduce la posibilidad de trasplante en este grupo.

Anteriormente se citaba que la incidencia conocida de la DMPT es variable (2-53%), dependiendo de la serie analizada (etnias hispana y afroamericana con mayor incidencia) y de las dificultades en la precisión del diagnóstico. La detección de la misma a través de hiperglucemias casuales o en ayunas, sin implementar su determinación con la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), equivalente a la administración oral de 75 gramos de esta, controlando sus niveles en sangre a las dos horas, puede infra estimar su diagnóstico y otras alteraciones de su metabolismo, que cobran un alto precio en el orden micro y macrovascular de nuestros enfermos, afectando también al injerto renal.

En este camino de los aspectos epidemiológicos, la realización de la PTG incrementa la sensibilidad para el diagnóstico de DMPT, mostrado por un estudio multicéntrico español. En el mismo se alcanzó un pico en su diagnóstico en los primeros tres meses de trasplante, afectando al 28% de los casos, que revierte en algunos, tras la disminución de los inmunosupresores. Reportó un incremento tardío a los 3 años, de manera que aproximadamente en un 30% de los trasplantados se precisó la DMPT. A

esto se le suma la intolerancia a la glucosa o PTG alterada, que incrementa el número de casos con alteraciones en el metabolismo de la misma.

El resultado global es que aproximadamente un 50% de los enfermos pueden presentar estos problemas y quizás esta cifra sea mayor en nuestra región, por las características étnicas de nuestros pacientes. Implementar por los grupos de trasplante, la práctica de la PTG, es necesaria para el incremento de la pesquisa.

Los especialistas encargados del seguimiento de pacientes trasplantados, se enfrentan al comportamiento dinámico de las glucemias, determinado por hiperglucemias transitorias, incluso en aquellos sin antecedentes conocidos de DM, que ocurre principalmente en la etapa de postrasplante precoz y en situaciones de rechazo agudo o infecciones. En los primeros casos la aplicación de altas dosis de esteroides asociado a los inhibidores de la calcineurina son los responsables de dichos resultados. A medida que se reducen dichos medicamentos y que el paciente inicia gradualmente la actividad física, pueden controlarse los niveles de glucemia.

Es por ello que para el diagnóstico de DMPT, no solo es necesario la ausencia aparente de DM antes del trasplante, sino la estabilidad en el tratamiento inmunosupresor, en ausencia de rechazo agudo del injerto y de infecciones. No obstante, niveles alterados de glucemias en dichas situaciones, pueden poner en la mira a estos pacientes, requiriendo del seguimiento estrecho de los mismos, con la asistencia frecuente de endocrinos, evitando el sub diagnóstico de esta entidad. A continuación se ofrecerán los criterios para su identificación.

Criterios para el diagnóstico de la DMPT

Se entiende por Diabetes postrasplante aquella que es “diagnosticada” tras el TR. Sin embargo, entre un 5-8% de los pacientes en lista de espera, sin Diabetes conocida, tiene una alteración en el metabolismo de la glucosa o una Diabetes propiamente dicha. Es por ello que el Documento de Consenso Internacional exhorta a utilizar el término DMPT en lugar de Diabetes de novo. Adicionalmente recomienda no establecer un diagnóstico de DMPT basado en hiperglucemias detectadas en los primeros 45 días

del TR, generalmente transitorias y asociadas a una mayor exposición a los inmunosupresores, infecciones o al tratamiento del rechazo agudo.

Existe el consenso de utilizar los criterios de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) para definir las distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa postrasplante. La única excepción es el resultado de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) que se ve modificada por la anemia, la disfunción renal y por el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis. Por esta razón no debe usarse para el diagnóstico, al menos hasta 6-12 meses posteriores al TR. Después de este tiempo resulta un arma muy valiosa y de bajo coste en pacientes con función renal relativamente estable.

Los criterios para la identificación de la DMPT plantean que dos glucemias en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) o una glucemia casual o tras una sobre carga de glucosa (PTG) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L), establecerían el diagnóstico.

Los pacientes trasplantados pueden presentar otras alteraciones en el metabolismo de la glucosa tal como sufren los pacientes de población general, pero con una mayor incidencia, mostrando una glucemia basal o en ayunas ≥ 100 mg/dL y < 126 mg/dL (5,6-6,9mmol/L) o una PTG alterada mostrando glucemias ≥ 140 mg/dL y < 200 mg/dL (7,8-11mmol/L). A estas alteraciones no se le deben restar importancia porque favorecen las complicaciones vasculares y su tratamiento retrasa la aparición de DMPT. A continuación en la Tabla 2 se proponen algunas recomendaciones para la pesquisa de DMPT.

Tabla 2. Recomendaciones para el diagnóstico de la DMPT y alteraciones en la tolerancia de la glucosa en el TR.

TEST	RECOMENDACIONES
Glucemia basal.	Realizar semanalmente en el primer mes post trasplante. Realizar en cada consulta de seguimiento, después del alta.
Glucemia post-prandial.	Semanalmente en el primer mes postTR, fundamentalmente 2 horas después de la cena (importante en la terapia esteroidea). Vincular con igual frecuencia de la glucemia basal. También se pueden realizar glucemias vespertinas casuales, después del alta, principalmente en los primeros 3 meses del TR.
PTG	A todo paciente con glicemia basal o casual alterada o con intolerancia a la glucosa. Al año del TR. Evaluar realización anual para el debut tardío de la DMPT.

Seguidamente se abordará los factores de riesgo para el desarrollo de la DMPT, que muchos son afines a los de la DM tipo 2.

Los factores de riesgo para el desarrollo de DMPT

Múltiples son los factores de riesgo vinculados a la aparición de DMPT entre los cuales se sitúan aquellos que son inmodificables y los modificables relacionados o no al tratamiento inmunosupresor.

Factores de riesgo inmodificables: edad mayor de 45 años, historia familiar de DM tipo 2 (particularmente de primer grado de consanguinidad), etnias hispanas o afroamericanas, polimorfismo genético y Poliquistosis Renal.

Factores de riesgo modificables: sobrepeso u obesidad, triglicéridos elevados, Síndrome Metabólico, glicemia basal alterada o intolerancia a la glucosa, presencia del virus de hepatitis C antes del trasplante, infección por citomegalovirus, bajo grado de histocompatibilidad entre el donante y el receptor (al parecer por la inmunosupresión más intensa), bajos niveles de magnesio.

Factores relacionados con la inmunosupresión: los esteroides, los inhibidores de la calcineurina y los anti m-TOR son medicamentos diabetógenos, por generar resistencia a la insulina o disminución en su secreción.

Al hacer referencia a los factores de riesgo modificables, sustituir estilos de vida inadecuados en la etapa pretrasplante, puede reducir la incidencia de esta enfermedad. Sucede que en dicho periodo existen factores de riesgo que no muestran un comportamiento estrictamente lineal en relación con la presencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad general de nuestros enfermos, tal como se explicó previamente. Dentro de estos se encuentran la obesidad, la hiperlipidemia y niveles elevados de la tensión arterial (hasta ciertos límites), diferente a lo que ocurre en población general y en pacientes trasplantados.

Por tales motivos los especialistas que asisten a dichos pacientes no insisten en que los mismos exhiban un peso ideal ni cifras óptimas de los lípidos sanguíneos (en muchas ocasiones las alteraciones lipídicas son cualitativas y no cuantitativas), sobre todo si se compara con los efectos desbastadores que ocasiona el Síndrome MIA, que se caracteriza por lo contrario.

Por otro lado y de extrema importancia, la interpretación de diferentes investigaciones que versan sobre la utilización de medicamentos para modificar las alteraciones lipídicas en pacientes en diálisis, no movilizan a muchos especialistas a su prescripción, por no mostrar resultados significativos en términos de supervivencia del paciente, siendo visto con una mirada pesimista, considerado demasiado tarde este tratamiento.

Sin embargo, evaluaciones *post hoc* de algunos ensayos han revelado resultados diferentes, como el mostrado por el estudio 4D realizado en diabéticos y dialíticos, con resultados significativos en la reducción de eventos CV, en pacientes con cifras LDL-colesterol superiores a 145 mg/dl antes del medicamento. Al parecer puede resultar beneficioso el aporte de estatinas en pacientes en lista de espera para trasplante y en aquellos que proyectan una mayor supervivencia. Más investigaciones se deben

realizar, donde se puedan combinar las estatinas con ezetimibe o considerar el empleo de anticuerpos monoclonales (evolocumab, alirocumab), que han mostrado disminuir las lipoproteínas aterogénicas y reducir la lipoproteína (a) en pacientes de población general y con filtrados superiores a 30 ml/min.

Reiteramos que se insiste en el paciente dialítico, porque sus riesgos generan complicaciones y mayor mortalidad y porque de esta población se nutren los pacientes en lista para trasplante. También la presencia del Síndrome Metabólico, representa un caldo de cultivo para el desarrollo de DMPT, potencializada por el empleo de drogas diabetógenas.

Por otro lado se plantea que los pacientes pueden desarrollar alteraciones en el metabolismo de la glucosa después de varios meses o años del trasplante, al presentarse nuevos factores de riesgo. De ahí la importancia de la búsqueda constante de dichos trastornos, sugiriendo por muchos autores la realización de PTG anual. El sobrepeso, la obesidad y la hiperlipidemia son algunos de ellos, vinculados a las dietas más libres, a la mejoría del apetito y al empleo de esteroides.

Estos factores ejercen un efecto negativo no solo en el orden metabólico, sino en el injerto renal. Un estudio longitudinal de cohortes en pacientes estables con trasplante demostró que la presencia de Síndrome Metabólico al año de seguimiento, se asociaba con un mayor riesgo de muerte y de pérdida del TR.

La hiperinsulinemia persistente constituye un factor de riesgo independiente de hiperfiltración renal. El incremento en el filtrado glomerular puede generar proteinuria, la cual ha sido considerada un marcador precoz de DMPT y un factor de riesgo de pérdida de los injertos, cerrando un círculo vicioso.

También se ha podido asociar el desarrollo de DMPT a polimorfismos de ciertos genes que predisponen a la Diabetes tipo 2 y a la Poliquistosis Renal como enfermedad de base.

Si continuamos reflexionando acerca de los factores de riesgo, es importante destacar el papel de las infecciones.

Resulta conveniente prevenir y tratar la hepatitis por virus C (VHC) antes del trasplante. Existen múltiples evidencias de la asociación entre el VHC y la DMPT en pacientes con trasplante que reciben fármacos inmunosupresores diabetógenos. Aunque los mecanismos no están totalmente aclarados, el efecto predominante de este virus puede deberse a la generación de resistencia a la insulina asociado a citoquinas (TNF, IL 1, IL8, IL 10) y posible acción citopática directa del mismo, sobre las células beta pancreáticas. El hecho de realizarse el TR en pacientes con replicación viral, empeora el pronóstico de estos, cuando se compara con aquellos que fueron tratados previamente.

El citomegalovirus representa el patógeno viral más frecuente en los trasplantes de órganos, con una máxima incidencia en los primeros meses, coincidiendo con la mayor inmunosupresión. Al parecer el estado proinflamatorio que genera, puede incrementar la resistencia a la insulina en los pacientes trasplantados.

Valores bajos de magnesio posteriores al trasplante se han asociado con el desarrollo de DMPT mediante una menor sensibilidad a la insulina y disminución en su secreción. Algunos países como el nuestro utilizan niveles bajos de este catión en sus concentrados de hemodiálisis, favoreciendo la entrada al TR con dicha carencia. Es necesaria la realización de estudios más amplios que confirmen esta interesante asociación aunque se recomienda su corrección en los primeros días del TR.

Como colofón de los factores de riesgo, se hará referencia a los medicamentos inmunosupresores.

Los esteroides son causa de hiperglucemia en trasplantados y en población general y este resultado depende de la dosis y el tiempo de exposición. Los mismos tienen un efecto favorecedor hacia la acción de catecolaminas endógenas y el glucagón, incrementando la actividad glucogénica y el depósito de glucógeno hepático. Estas

influencias hormonales aumentan la resistencia a la insulina, lo que unido a la mayor salida de glucosa del hígado eleva los niveles de glucemia.

Precisamente el incremento de la resistencia a la acción de la insulina favorece las hiperglucemias post-prandiales, principalmente después de la cena, con glucemias en ayunas estables en pacientes sin antecedentes de DM, cuestión que debe conocerse para el diagnóstico adecuado, realizando determinación de glucemias casuales vespertinas y post-prandiales, tal como se sugirió anteriormente. También estos resultados permite el ajuste en el horario de los antidiabéticos.

Por otra parte dichos medicamentos aumentan las concentraciones de ácidos grasos (triglicéridos y colesterol total a expensas del LDL colesterol). El efecto negativo de los mismos favorecen la aterosclerosis subclínica y clínica, además de la influencia perjudicial sobre el injerto renal. Es bien conocido que la hiperlipidemia incrementa la progresión del daño renal en riñones nativos por el efecto nocivo de los ácidos grasos filtrados lesionando a los podocitos y células tubulares, al mismo tiempo que las moléculas LDL oxidadas son atrapadas por las células mesangiales induciendo proliferación y esclerosis glomerular. Sus consecuencias suelen ser peores en el riñón trasplantado, considerado más sensible.

Los efectos de las drogas inmunosupresoras en cuanto a la elevación de la glucemia, se superponen y se potencian. Los fármacos inhibidores de la calcineurina, principalmente el tacrolimus, incrementan el riesgo de desarrollar DMPT. Este es más diabetógeno que la ciclosporina (CsA), principalmente en presencia de otros factores de riesgo como la obesidad, la raza negra o el VHC, aun cuando se administren dosis bajas del mismo.

Varios estudios aleatorizados en el que se compararon dosis bajas de tacrolimus frente a dosis convencionales de CsA, evidenciaron que el tacrolimus fue más diabetógeno que el resto de las combinaciones farmacológicas. Es por ello que no se emplea en diabéticos conocidos y se sustituye por ciclosporina ante el diagnóstico de DMPT. Otros estudios donde se ha realizado sustitución tardía de CsA por tacrolimus, no

exhiben iguales resultados. Aparentemente la respuesta glucemiante del tacrolimus, es más evidente cuando los niveles de triglicéridos están elevados previos al trasplante por tener un efecto anti m-TOR adicional en tales circunstancias.

La proteína m-TOR regula la proliferación de las células beta pancreáticas e interviene en la cadena de señalización intracelular de la insulina. Por tanto, los inhibidores de la m-TOR pudieran generar resistencia a la insulina y DMPT. Un estudio observacional reciente del Registro Americano demostró que el riesgo de DMPT era significativamente mayor en todas aquellas combinaciones farmacológicas que incluyeron sirolimus frente a otras asociaciones terapéuticas de fármacos anti m-TOR. Estos medicamentos también elevan los lípidos en sangre, favoreciendo la enfermedad vascular aterosclerótica.

Ajustar adecuadamente los inmunosupresores es básico para reducir los efectos indeseables de los mismos y la incidencia de DMPT, siempre sopesando las posibilidades de rechazo.

Manejo general de la DM post-trasplante

En los pacientes que desarrollan hiperglucemia después del trasplante (primeros días y hasta los tres meses) resulta adecuada su corrección con insulina cuando muestran cifras \geq de 180 mg/dl (10 mmol/L). Con esta estrategia la mayoría de los pacientes van reduciendo sus glucemias y tras los primeros días del estrés de la cirugía, no requieren insulina ni otros antidiabéticos.

En general para el monitoreo de estos casos, debe medirse la glucemia pre-prandial y el pico post-prandial durante el ingreso, siendo las dianas de 80-130 mg/dl (4,4-7,2 mmol/L) y $<$ 180 mg/dl, respectivamente. Algunos de estos pacientes son dados de alta con la necesidad de más de 20 unidades de insulina al día por no lograr las glucemias dianas requeridas. En aquellos que necesiten menos de 20 unidades se pueden utilizar antidiabéticos orales. Recordar que hasta el momento actual, estos no deben ser empleados de inicio en el debut de la DMPT.

Para el manejo de estos pacientes resulta conveniente la cooperación de los endocrinos. En conjunto se evaluará el uso de antidiabéticos incluidos los de aplicación oral. Para ello se ha de tener en cuenta que en pacientes con función renal inestable, sobre todo con filtrado glomerular inferior a 40 ml/min, algunos hipoglucemiantes no deben ser utilizados por tener aclaramiento renal, disminuyendo el margen de seguridad en los pacientes, favoreciendo las temidas hipoglucemias y otras complicaciones. Es por ello que varios especialistas prefieren el uso de la insulina en los primeros tres meses del TR y en aquellos con filtrado glomerular inferior a 40 ml/min.

Entre los antidiabéticos orales que pueden ser utilizados, una vez lograda la estabilidad de los pacientes, se sitúan la metformina, de uso muy común en DM tipo 2 asociado a insulina y las glinidas en especial la repaglinida por tener eliminación predominantemente hepática y no interferir con los inmunosupresores. Los inhibidores de la DPP4 como la linagliptina, la sitagliptina y vildagliptina pueden usarse con precaución con necesidad de ajuste renal y de la monitorización de los inhibidores de la calcineurina ya que algunos pueden modificar sus concentraciones plasmáticas.

Las sulfonilureas de primera generación no son recomendadas en ningún caso, por el alto riesgo de hipoglicemias que generan. Otros hipoglicemiantes emergen en los últimos años y su empleo resulta atractivo en la DMPT, tales como los agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) y los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa (iSGLT2). Los países en vía de desarrollo no cuentan en la mayoría de las ocasiones con estos últimos hipoglucemiantes ni con otros menos modernos, empleando habitualmente la insulina asociada o no a metformina.

El ajuste más importante de la inmunosupresión en pacientes con factores de riesgo de DMPT y de bajo riesgo inmunológico, es el inicio de la reducción progresiva de los corticosteroides hasta alcanzar 5 mg/día de prednisona a la quinta semana del TR. Esto es más difícil cuando se trata del trasplante con donante fallecido con baja compatibilidad HLA y cuando los receptores son jóvenes y de etnias hispanas y

afroamericanas como los que habitualmente asistimos en nuestro medio (más riesgo de rechazo).

También se ha de tener en cuenta la disminución gradual de tacrolimus o su sustitución por ciclosporina, esto último si no se logra la normalidad de las glucemias a pesar del ajuste de dosis o disminución de los esteroides.

En todos estos pacientes y en aquellos con intolerancia a la glucosa se insiste en estilos de vida saludables con la aplicación de una dieta sana, evitar el consumo de tabaco y alcohol, la práctica gradual de ejercicios físicos cuando ya estén permitidos, el empleo de estatinas para el control de los lípidos plasmáticos y la reducción del riesgo cardiovascular, la disminución del peso corporal evitando el sobrepeso y la obesidad y la utilización de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, entre otras medidas.

Cáncer en el trasplante renal

La incidencia de cáncer en el trasplante de órganos sólidos, es una complicación severa y trascendente que conspira con los efectos beneficiosos y el éxito del mismo. Su frecuencia es más elevada en comparación con población general con rasgos epidemiológicos y clínicos bien peculiares.

Existen tres situaciones clínicas perfectamente diferenciadas a la hora de abordar esta problemática: cáncer tratado previamente al trasplante, transmitido de forma inadvertida por el injerto y cáncer de nueva presentación. Los dos primeros aparecen de forma precoz, siendo diagnosticados en el primer año, presentando habitualmente un alto grado de malignidad. Las neoplasias de novo aparecen generalmente a partir del tercer año de trasplante y se incrementan a partir de los diez años.

Los pacientes con diagnóstico reciente de un tumor maligno deben ser excluidos de la lista de espera para trasplante. Si han sido tratados y han cumplido los criterios de curación, transcurrido cinco años o más de seguridad sin recidiva, se puede replantear la posibilidad del TR, siempre y cuando conozcan la probabilidad de reactivación

tumoral, estimada de forma general alrededor de un 20%, aunque varía dependiendo del tipo de tumor. Algunos especialistas indican que en tumores de baja incidencia de recidiva no sería necesario esperar un tiempo tan prolongado, aunque cada caso debe evaluarse individualmente y discutirse en el colectivo de trabajo, para llegar a un consenso. En la Tabla 3 se ofrece el nivel de recidiva tumoral de algunas neoplasias después del trasplante.

Tabla 3. Posibilidad de recidiva tumoral después del TR.

ALTA	INTERMEDIA	BAJA
Vejiga Sarcomas Cáncer de piel Mielomas	Tumor de Willms Colon Próstata Adenocarcinoma renal Mama	Carcinoma testicular Cáncer de cérvix Cáncer de tiroides Linfoma de Hodgking y no Hodgking

Respecto al cáncer transmitido por el órgano del donante, no existen muchos reportes. Sin embargo algunos informes muestran que aproximadamente la mitad de los donantes con diagnóstico previo de cáncer, puede transmitirlo al receptor, afectando al injerto y zonas adyacentes o provocando metástasis a distancia. De forma absoluta no deben ser considerados donantes aquellos pacientes con antecedentes de melanoma, coriocarcinoma, cáncer de pulmón, mama o neoplasias sanguíneas.

En caso de donantes fallecidos con antecedentes de neoplasia curada, con más de 5-10 años de periodo libre de enfermedad, se puede considerar, de forma individualizada, con la previa evaluación morfológica y funcional de cada uno de los órganos tributarios a ser extraídos. No son criterios excluyentes el antecedente de cáncer cutáneo no metastásico y carcinoma in “situ” de cérvix. El estudio del DV ofrece más seguridad en este sentido, por ser minucioso y planificado.

Cáncer de “novo” en receptores de trasplante

Los pacientes trasplantados presentan generalmente el doble de riesgo de padecer cáncer en comparación con la población general, cuya frecuencia mayor recae en los tumores de novo (85%). Algunas infecciones incrementan la posibilidad de ciertas

neoplasias. Un ejemplo de ello es el virus del Epstein- Barr (EBV), el cual se asocia a mayor incidencia del Síndrome Linfoproliferativo Pos-trasplante (PTLD), favoreciendo la presencia de linfomas. Estas alteraciones hematológicas, después del cáncer de piel y el cáncer de cérvix in “situ”, son las más frecuentes. Dicho virus gatilla una proliferación descontrolada de linfocitos B, sobre los cuales ejerce una acción oncogénica que no puede ser controlada por los linfocitos T, al estar reducidos por los medicamentos inmunosupresores. Se plantea que el citomegalovirus también puede asociarse a estas neoplasias.

Otros virus como el herpes humano-8 (VHH-8) se relacionan con dicho síndrome y con el origen del Sarcoma de Kaposi, con una frecuencia muy superior a la reportada en población general.

Varios cánceres no guardan relación con las infecciones, dentro de los cuales se hallan el de células escamosas de piel y labios, el colangiocarcinoma, el carcinoma renal y el que se presenta en glándulas salivales. Igualmente se incrementa la posibilidad de sufrir cáncer colorectal y pulmonar, que ya ofrecen una incidencia elevada en población general. De carácter llamativo algunos tumores no muestran una incidencia superior en pacientes trasplantados cuando lo comparamos con otros pacientes, tales como, las neoplasias de próstata y mama, tan frecuentes en la población. En la Tabla 4 se hace referencia a la incidencia de las diferentes neoplasias malignas en receptores de TR, según lo reportado por Engels y cols.

Tabla 4. Incidencia de algunas neoplasias malignas en receptores de TR.

Localización del cáncer	Proporción de incidencia estandarizada (IC 95%).
Cáncer relacionado con infecciones.	
Linfoma no Hodgking.	7.54 (7.17–7.93)
Linfoma deHodgking	3.58 (2.86–4.43)
Hígado	11.56 (10.83–12.33)
Estómago	1.67 (1.42–1.96)
Sarcoma de Kapossi	61.46 (50.95–73.49)
Orofaringe	2.01 (1.64–2.43)
Ano	5.84 (4.70–7.18)
Vulva	7.60 (5.77–9.83)
Vagina	2.35 (0.94–4.84)
Pene	4.13 (2.59–6.26)
Cáncer no relacionado con infecciones.	
Próstata	0.92 (0.87–0.98)
Mama	0.85 (0.77–0.93)
Piel (no melanoma, no epitelial)	13.85 (11.92–16.00)
Labio	16.78 (14.02–19.92)
Carcinoma renal	4.65 (4.32–4.99)
Colorectal	1.24 (1.15–1.34)
Glándulas salivales	4.55 (3.44–5.91)
Pulmón	1.97 (1.86–2.08)
Melanoma	2.38 (2.14–2.63)
Tiroides	2.95 (2.58–3.34)
Colangiocarcinoma	5.76 (4.08–7.91)

Prevención de las neoplasias después del trasplante

Lo correcto es que en el protocolo de estudio de los futuros receptores de trasplante se realice una pesquisa adecuada para el diagnóstico de neoplasias, principalmente si se trata de receptores mayores de 50 años, dado el alto grado de malignidad que ofrecen los tumores después del TR, relacionado con el uso necesario de inmunosupresores. También resulta esencial el estudio del donante renal. Ya en otro capítulo del presente texto, se muestra el protocolo realizado en el CIMEQ donde se procura el cumplimiento estricto del mismo.

Una ventaja que poseen los trasplantados es que reciben un seguimiento estrecho por el nefrólogo de cabecera y una atención multidisciplinaria, lo que favorece el

diagnóstico precoz del cáncer, mejorando el pronóstico en muchos pacientes. Las neoplasias de novo son en más de la mitad de los casos, tumores de piel y labios, carcinomas in “situ” de vulva, cérvix y periné (asociadas generalmente a enfermedades de transmisión sexual como el papilomavirus y Herpes-virus tipo 2), que responden habitualmente de forma satisfactoria al tratamiento. Dado estos resultados, los pacientes deben recibir la revisión periódica por especialistas en dermatología y ginecología.

No debemos obviar, como se citaba previamente, que las enfermedades oncológicas hematológicas presentan una mayor incidencia en pacientes trasplantados. Dentro de estas se destacan los Linfomas, en especial no Hodgking. La pauta inmunosupresora y las infecciones virales parecen influir en la incidencia de los mismos. De ahí la importancia de precisar la serología de ciertos virus en el receptor y en el donante para conocer los riesgos a que se expone el paciente, no solo para adquirir la infección, sino para desarrollar complicaciones, dentro de las cuales las neoplasias deben ser tenidas en cuenta.

Estos resultados han de recogerse en el protocolo de estudio de cada paciente. Los receptores con serología negativa para el EBV y/o Citomegalovirus, cuyos donantes presenten serología positiva, tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad (primoinfección), después del trasplante, con todos los inconvenientes que acarrea. Realizar tratamiento profiláctico antiviral y racionalizar el tratamiento inmunosupresor, constituye una indicación en muchos casos.

También insistir en la adecuada higiene personal y la protección para evitar enfermedades de transmisión sexual (por favorecer neoplasias de pene y ginecológicas), forma parte de la educación que se debe ofrecer a todos los pacientes. Algunos receptores jóvenes son los más proclives a conductas irresponsables, por la “libertad” que experimentan con el trasplante, al no depender de los métodos dialíticos y mejorar la calidad de vida.

Erradicar factores de riesgo como el tabaquismo y la ingesta frecuente de bebidas alcohólicas antes del TR, resulta básico. Se ha invocado que el tabaco es uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer. Opelz y cols. encontraron que la severidad del cáncer de pulmón decrecía significativamente, si el paciente abandonaba dicho vicio antes del trasplante. En otro estudio similar la retirada del tabaco disminuyó la pérdida del injerto renal y la mortalidad. Por tanto estos resultados son suficientes para recomendar el cese del tabaquismo en todos nuestros pacientes. En cuanto al alcohol, aumenta el riesgo de neoplasias del aparato digestivo incluyendo el hígado, que asociado a ciertas infecciones, como los virus de hepatitis B y C, ejerce un efecto amplificador.

El manejo prudente de la inmunosupresión es esencial por constituir el factor fundamental que amplía la brecha en la incidencia de neoplasias entre los trasplantados y la población general. Ante la duda de disfunción renal por rechazo, puede resultar más beneficiosa la realización de la biopsia del injerto, con el fin de acercarnos más al diagnóstico y no exponer al paciente a un tratamiento inmunosupresor agresivo innecesario. A continuación se hará referencia a dichos medicamentos.

Inmunosupresores y neoplasias

Ciertos inmunosupresores incrementan de forma prominente las neoplasias. Dentro de estos la azatioprina se asocia con el incremento de Linfomas y neoplasias de piel (carcinoma de células escamosas). Es conocido que en pacientes trasplantados el carcinoma basal de piel tiene un comportamiento similar en el orden epidemiológico al carcinoma de células escamosas con una proporción de 1/1,8, diferente a lo que ocurre en población general con proporción de 5/1. Estos resultados se atribuyen a los inmunosupresores, en especial a la azatioprina y ciclosporina. La exposición al sol y el antecedente de múltiples verrugas o lesiones de queratosis facilitan las mismas.

También se invoca la aparición de PTLD con el uso de dicho medicamento, el cual se puede comportar con una localización menos frecuente de células malignas, en

posición extranodal, en el injerto renal y en el sistema nervioso, vinculado en múltiples ocasiones a una primoinfección por EBV, que se presenta en los primeros años del trasplante. La aparición más tardía puede vincularse a la recidiva del virus latente o no encontrar asociación con infecciones.

Por otra parte, los inhibidores de la calcineurina, también incrementan los linfomas, los que exhiben mayor localización nodal y en el aparato digestivo y menor localización en el sistema nervioso.

En la terapia de inducción del TR ciertos anticuerpos monoclonales como el alemtuzumab (Anti CD 52 de linfocitos T y B), incrementa el riesgo de Linfoma no Hodgking, de virus relacionados con el cáncer, así como de los tumores de tiroides y colorectal. Por su parte el empleo de Policlonales (globulinas antilinfocíticas), incrementan el riesgo de melanomas y linfomas.

Los inmunosupresores inhibidores de la m-TOR (sirolimus y everolimus), pueden suprimir la proliferación de células malignas, por lo que se emplean para la prevención del cáncer en pacientes de alto riesgo o se introducen en aquellos con el diagnóstico del mismo. Varios estudios han mostrado que la utilización de estas drogas reduce de forma significativa la incidencia del carcinoma de piel (no melanoma). Su empleo es recomendable en pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Kaposi permitiendo en muchos trasplantados la completa regresión de las lesiones. A estos medicamentos se le confieren propiedades antivirales, disminuyendo la incidencia de citomegalovirus y virus BK.

Por lo explicado anteriormente, la reducción adecuada y planificada de los inmunosupresores de mantenimiento puede resultar el primer escalón terapéutico en la prevención y tratamiento específico de las neoplasias, en especial en el PTLD. En dicho síndrome el empleo de anticuerpos monoclonales anti-linfocitos B, como el rituximab (anti-CD20), utilizado en pacientes con linfomas, ha mostrado un índice de respuesta anti-tumoral aceptable en varias series de trasplantados.

A la luz de los conocimientos actuales resulta obligatorio la búsqueda de neoplasias en pacientes candidatos a trasplante y en donantes de órganos sólidos. El incremento de pacientes mayores de 60 años que pueden beneficiarse con este tratamiento, hace necesario la pesquisa del cáncer más frecuente en los mismos. Es conveniente el seguimiento fino e individualizado con la participación de otras especialidades.

Establecer pautas de tratamiento antiviral en pacientes sometidos a intensa inmunosupresión, sobre todo en los seronegativos antes del trasplante, debe establecerse en los protocolos de actuación. Eliminar factores de riesgo como el tabaquismo y la obesidad es muy necesario. Recordar que prevenir es mejor que curar.

Conclusiones

En el presente capítulo se ha transitado sobre las principales complicaciones médicas no inmunológicas relacionadas con el TR, donde sobresalen las alteraciones cardiovasculares, metabólicas y las neoplasias, las cuales pueden provocar daños irreversibles de la estructura del injerto renal y/o pérdida del trasplante con riñón funcionante, asociado a la mortalidad del paciente. Estas complicaciones tienen como denominador común el antecedente de padecer la ERC avanzada, requiriendo o no tratamiento dialítico, y el empleo de medicamentos inmunosupresores. También se asocian a la respuesta inflamatoria crónica generados por el implante, las infecciones recurrentes y el propio daño renal. Dentro de estas se destaca la enfermedad cardiovascular por constituir la primera causa de muerte, ligada muchas veces a las alteraciones metabólicas de la glucosa, obesidad e hiperlipidemia, entre otros factores de riesgo.

La complejidad de estos casos exige de la pericia, la dedicación y la exquisitez en el seguimiento de los mismos, desde la consulta del paciente con ERC. Esto permite diagnosticar e incidir sobre los factores de riesgo presentes, disminuir la progresión de la enfermedad e incluir a los pacientes de forma planificada en lista de espera para trasplante, evitando los efectos de la diálisis. La evaluación y discusión de los posibles

receptores, apegados al cumplimiento de los protocolos, con la participación de varias disciplinas médicas, disminuiría eventos indeseables en el futuro.

Una vez que se logra el trasplante se mantiene el seguimiento, más intenso al inicio, sin obviar que muchas complicaciones (principalmente las relacionadas con el aparato CV y las neoplasias), cobran mayor prevalencia en etapas más tardías. Por otra parte la evaluación continua de la inmunosupresión y la pesquisa de infecciones resulta necesaria, principalmente en el primer año de trasplante.

A pesar de las complicaciones que pueden padecer estos enfermos, el TR es la mejor opción, mejorando la supervivencia y calidad de vida de los mismos. La educación continua, logrando la participación activa y responsable de los pacientes ante su nueva condición biológica, psicológica y social, permitirá mayor éxito del trasplante.

Referencias Bibliográficas:

1. Acuna SA, Huang JW, Scott AL. Cáncer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant.* 2017; 17(1): 103-14.
2. Almora Delgado E, Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez J. Seguimiento del paciente trasplantado renal. En *Trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo.* La Habana: Editorial CIMEQ; 2013.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan; 41(Suppl 1): 13-S27. [Pubmed].
4. Bunnapradist S, Rostaing L, Alloway RR, West-Thielke P, Denny J, Mulgaonkar S, Budde K. LCPT oncedaily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules: a pooled analysis of two phase 3 trials in important de novo and stable kidney transplant recipient subgroups. *Transpl. Int.* 2016; 29(5):603-11. doi: 10.1111/tri.12770. [Pubmed].

5. Caillard S, Moulin B, Buron F, Mariat C, Audard V, Grimbert P, Marquet P. Advagraf(®) , a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. *TransplInt*. 2016; 29(8):860-9. doi: 10.1111/tri.12674. Review. [Pubmed].
6. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vijayvargiya P, Anthanont P, Erickson SB. The Risk for New Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2016; 40(6):521-528.[Pubmed].
7. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al: Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011; 306(17): 1891–901.
8. Fernández E, Martínez Castela A. Proyecto NEFRONA. *Revista Nefrología [Internet]*. 2011 [10 agosto 2020]; 31(1): 5-8. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com>.
9. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al.: Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007; 370(9581): 59–67.
10. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 22(8):CD005632. doi: 10.1002/14651858.CD005632.pub3. Review. [Pubmed].
11. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *NatRevEndocrinol*. 2019; 15(3):172-188. [Pubmed].
12. Jiyad Z, Olsen CM. Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Transplant: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant*. 2016; 16 (12): 3490-503.
13. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am SocNephrol*. 2006; 17: 900907.
14. Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R. Investigators: A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hiperlipidemia. *N. Engl. J Med* 2014; 370: 1809-1819.
15. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am SocNephrol*. 2005; 16: 496-506.

16. Lentine KL, Costa SP, Weir MR et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 434-480.
17. Malat G, Culkun C. The ABCs of Immunosuppression: A Primer for Primary Care Physicians. *Med Clin North Am*. 2016 100 (3):505-18. doi: 10.1016/j.mcna.2016.01.003. Review. [PubMed].
18. Marz A. Trial 4D. Atorvastatina versus placebo en pacientes diabéticos en hemodiálisis. *JASN* 2011; 6: 1316-25.
19. Midtvedt K, Hjelmessaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, Jenssen T. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(12):3233-9. [PubMed].
20. Opelz G, Dohler B. Influence of Current and Previous Smoking on Cancer and Mortality After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016; 100(1): 227,232.
21. Porrini EI, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31(3):495-505. [PubMed]
22. Ramphul R, Fernández M, Firoozi S, Kaski JC, Sharma R, Banerjee D. Assessing cardiovascular risk in chronic kidney disease patients prior to kidney transplantation: clinical usefulness of a standardised cardiovascular assessment protocol. *BMC Nephrol*. 2018; 19: 2.
23. Rodríguez Cortina I, Valdivia Arencibia J, Rabelo Llanes K. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa en el trasplante renal. En *Trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo*. La Habana: Editorial CIMEQ; 2013
24. Rodrigo Orosco B. Enfermedad cardiovascular en la Enfermedad Renal Crónica. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2015; 26(2): 142-155.
25. Rodríguez-Rodríguez AE, Triñanes J, Velázquez-García S, Porrini E, Vega Prieto MJ, Díez Fuentes ML, Arevalo M, Salido Ruiz E, Torres A. The higher diabetogenic

26. Risk of tacrolimus depends on pre-existing insulin resistance. A study in obese and lean Zucker rats. *Am J Transplant*. 2013 Jul; 13(7):1665-75. [PubMed].
27. Santos-Treto Y, Ramos-Cárdenas E, Trujillo-Alemán R, Fariña-Peláez R, Valdés-Carbajo JA, Vega-Calderón F. Factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Acta Médica del Centro*. 2015; 9: 26-31.
28. Treto Ramírez J, Valdivia Arencibia J, Méndez Felipe D, Gutiérrez Gutiérrez C. El retorno a diálisis en el paciente trasplantado renal. En *Trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo*. La Habana: Editorial CIMEQ; 2013.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL Y SU REPERCUSION EN LA SUPERVIVENCIA DEL ORGANO Y DEL PACIENTE EN EL PERIODO DE POSTRASPLANTE PRECOZ.

Sayli Álvarez Díaz, Janete Treto Ramírez, Daymiris Méndez Felipe, Ernesto Delgado Almora, Sandra Arencibia Larin, Julio Valdivia Arencibia, Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Anselmo Abdo Cusa, Alexander Mármol Soñora.

Introducción

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) constituye un síndrome clínico-humoral que expresa un deterioro de la función renal, y que evoluciona habitualmente de manera lenta y progresiva. Ha sido catalogada internacionalmente como una epidemia y considerados también una enfermedad catastrófica. Durante mucho tiempo diagnosticar la ERC avanzada a un individuo era sinónimo de muy mal pronóstico, pues sus opciones terapéuticas eran limitadas, no obstante, constituyó un sueño de la humanidad lograr la sustitución del riñón enfermo por otro sano.

El desarrollo de los métodos sustitutivos de la función renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal (TR) de donante vivo o fallecido) ha servido para rescatar de la muerte a una gran cantidad de personas en todo el planeta, donde el número de trasplantes se ha incrementado en un 15% con un ritmo de crecimiento del 3% anual. El TR constituye tanto en el orden biológico como económico, la mejor opción para los pacientes en estadios avanzados de ERC. Es evidente que reduce el riesgo de muerte y la sobrevida de los pacientes alcanza entre 90 al 95% al año del trasplante y la del injerto del 80 al 85% reportan la mayoría de los estudios revisados.

En Cuba con el aumento de la expectativa de vida y el envejecimiento poblacional progresivo (más de 20% de la población tiene 60 años y más), las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) se incrementan y con ellas el número de pacientes que evolucionan a la enfermedad renal crónica avanzada, tributarios de recibir un TR.

Las tasas de TR han ido incrementando en nuestro país hasta mostrar, en los últimos años, entre 15 a 18 por cada millón de habitantes.

El receptor de un TR es un paciente de alto riesgo debido a su estado urémico, a su estado metabólico, a la fragilidad de su sistema inmunológico y a la inmunosupresión a la que será sometido después del trasplante. El período precoz o temprano postrasplante incluye los primeros tres meses y tiene una especial relevancia en los resultados a corto y largo plazo.

Las complicaciones médicas y quirúrgicas son causa frecuente de pérdida del injerto y muerte del paciente, por lo que su prevención, diagnóstico y tratamiento precoz influyen en la evolución del paciente trasplantado. Es vital que estos pacientes sean atendidos por un equipo multidisciplinario de alta calidad científica y humana, que vele por las graves consecuencias, tanto de morbilidad como de mortalidad, que suponen la existencia de complicaciones clínicas y quirúrgicas.

Resultados de una investigación realizada en el hospital CIMEQ (2007 - 2018)

Le presentamos una investigación de las complicaciones médicas y quirúrgicas precoces más frecuentes y su repercusión en la funcionalidad del injerto y en la vida del paciente a los tres meses posteriores al trasplante realizado en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgico (CIMEQ) entre 2007 y 2018.

Se realizó un estudio observacional descriptivo de tipo transversal. El universo de estudio estuvo constituido por los pacientes adultos que recibieron TR, con donante vivo (DV) o fallecido (DF) en el Servicio de Nefrología.

Los archivos del departamento de registros médicos del hospital, las historias clínicas, los protocolos de estudio e intervención y el registro nominal de trasplante que posee el Servicio de Nefrología del CIMEQ fueron consultados para identificar el número de pacientes adultos que recibieron un TR en el período de estudio. Los protocolos de trasplante para DV y DF, constituyeron el documento la principal fuente de información para documentar los aspectos más relevantes de la evolución clínica del paciente, los

exámenes diagnósticos practicados y los tratamientos administrados y complicaciones presentadas.

Se registraron la ocurrencia de complicaciones médicas y quirúrgicas y el estado del injerto y del paciente. Se consideró período precoz postrasplante a las primeras 12 semanas tras la cirugía, el período precoz se dividió en dos momentos: 1) primera semana postrasplante, en el que predominan las complicaciones relacionadas con la cirugía y 2) desde la segunda semana al tercer mes en que prevalecen las complicaciones médicas.

Se consideró pérdida del injerto un aclaramiento de Creatinina inferior a 15 ml/minutos o la entrada en diálisis. Para determinar la repercusión de las complicaciones sobre el estado del injerto y el estado del paciente, se identificaron las complicaciones más frecuentes y se agruparon en médicas y quirúrgicas.

Las complicaciones médicas fueron consideradas como 1) infecciosas (infecciones del tracto urinario (ITU), infecciones respiratorias, infección por Citomegalovirus, digestivas y otras infecciones); 2) no infecciosas (necrosis tubular aguda (NTA), crisis hipertensiva (HTA), convulsiones, edema agudo del pulmón (EAP), tromboembolismo pulmonar, distrés respiratorio, shock (séptico e hipovolémico) arritmias, etc.), 3) farmacológicas (toxicidad por anticalcineurínicos) y 4) inmunológicas (rechazos: hiperagudo, acelerado y agudo).

La complicación quirúrgica fue definida como cualquier complicación directamente relacionada con el acto quirúrgico durante los tres primeros meses tras la intervención. Las complicaciones quirúrgicas se clasificaron en: 1) urológicas (fístula urinaria, obstrucción urinaria); 2) vasculares (hematoma perirenal, trombosis arterial, trombosis venosa, hemorragia perioperatoria, dehiscencia de la herida quirúrgica); 3) pararenales (colección, hematomas etc.); 4) infección de la herida quirúrgica; y 5) parenquimatosas (rotura renal).

Los datos identificados en cada una de las fuentes de información consultadas fueron extraídos con la ayuda de un instrumento de recolección de datos (Hoja de

Vaciamiento de Datos). La captura y procesamiento automatizado de datos se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 13.0. Para cada una de las categorías de las variables fueron calculadas las frecuencias absolutas y relativas, estas últimas fueron expresadas en porcentajes. Se empleó el test de *chi cuadrado* para proporciones en la comparación de las distribuciones de frecuencia de las variables "estado del injerto" y "estado del paciente" en los sujetos "con" y "sin complicaciones". Se fijó un nivel de significación de 0,05.

Resultados

Entre los años 2007 y 2018 fueron realizados 129 trasplantes renales. El 90% de los pacientes recibió un primer trasplante y 78% fueron de DF. Las complicaciones quirúrgicas a los tres meses del trasplante fueron las más frecuentes (38%), seguidas de las médicas (34%). La sobrevida del injerto y del paciente a igual período mostró que el 63% de los injertos fueron viables y el 88% de los pacientes rebasaron este tiempo (Figura 1).

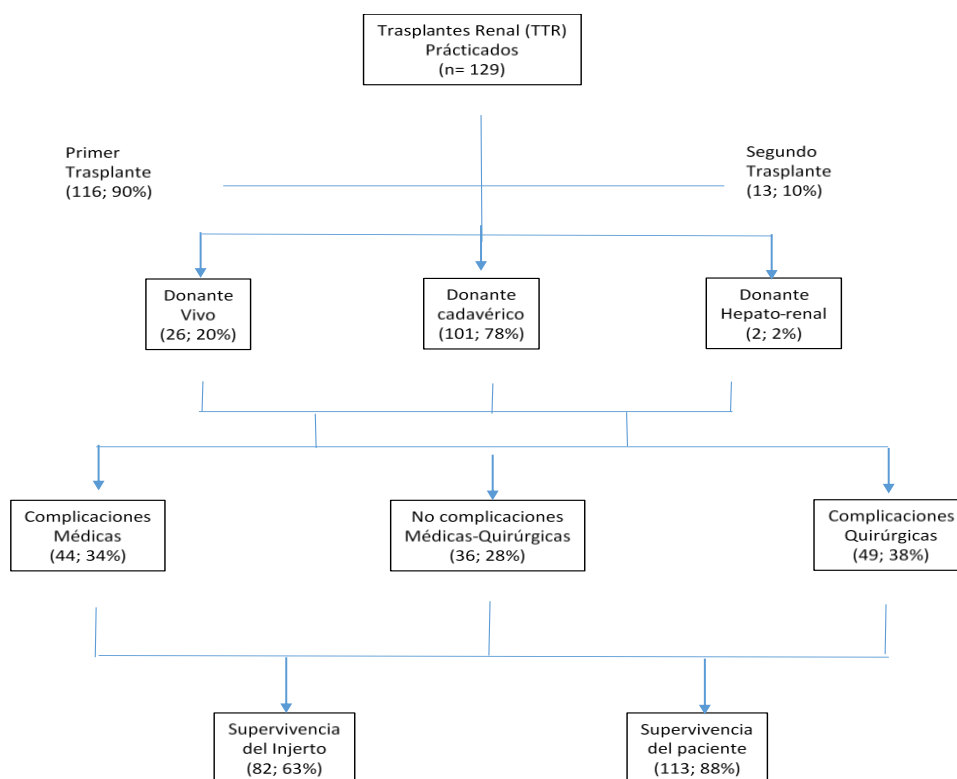


Figura 1. Flujograma del estudio

Las principales características demográficas de los pacientes trasplantados pueden ser observadas en la [Tabla 1](#). La media de edad fue de 43 años, predominando el grupo de edad entre 30-49 años de edad (55%), el sexo masculino (77%) y la raza blanca (77%). De acuerdo al tipo de órgano recibido, DF y DV, mostraron similar perfil demográfico.

Tabla 1. Características socio demográficas de los pacientes trasplantados.
Servicio de Nefrología. Hospital CIMEQ, 2007-2018.

Características	Tipo de trasplante (n= 129)			Total
	DV	DF	Hepato-renal	
	(n=26; 20%)	(n=101; 78%)	(n=2; 2%)	
Media edad (años)	39,4; DS=11,4	43,6; DS=13.1	35,0; DS=5,6	42,6; DS=12,8
<30 años (%)	5 (19.2%)	15 (14.9%)	0	20 (15.5%)
30-49 años (%)	17 (65.4%)	52 (51.5%)	2 (100%)	71 (55.0%)
≥ 50 años (%)	4 (15.4%)	34 (33.7%)	0	38 (29.5%)
Piel blanca (%)	19 (73.1%)	79 (78.2%)	2 (100%)	100 (77.5%)
Hombres (%)	20 (76.9%)	68 (67.3%)	2 (100%)	100 (77.5%)

Las principales causas de ERC entre los trasplantados fueron la hipertensión arterial (41%), las glomerulopatías (21%) y la enfermedad renal poliquística autonómica dominante (14%). Las causas clasificadas como no filiadas fueron el 12%. Por tipo de trasplante, estas mismas causas predominaron en el TR con donante fallecido (Tabla 2).

Tabla 2. Causas de Enfermedad Renal Crónica en los pacientes trasplantados. Servicio de Nefrología. Hospital CIMEQ, 2007-2018.

Causa ERC (%)	Tipo de trasplante (n= 129)			Total (n=129; 100%)
	DV (n=26; 20%)	DF (n=101; 78%)	Hepato-renal (n=2; 2%)	
Glomerulopatias	6 (23.1)	21 (20.8)	0	27 (20.9)
DM	0 (0)	5 (5.0)	0	5 (3.9)
HTA	13 (50)	40 (39.6)	0	53 (41.1)
Enf. Poliquística	1 (3.8)	15 (14.9)	2 (100)	18 (14.0)
Nefropatía por reflujo	2 (7.7)	1 (1.0)	0	3 (2.3)
Nefroangioesclerosis	1 (3.8)	1 (1.0)	0	2 (1.6)
Uropatía obstructiva	0 (0)	4 (4.0)	0	4 (3.1)
LES	0 (0)	2 (2.0)	0	2 (1.6)
No filiadas	3 (11.5)	12 (11.9)	0	15 (11.6)

Las complicaciones precoces del trasplante según tipo de TR practicado mostraron que las quirúrgicas fueron las más frecuentes entre los trasplantes de DF (42%). Las complicaciones médicas predominando también en el trasplante DF (34%) realizados. El 28% de los pacientes no tuvieron ninguna complicación.

Entre las complicaciones quirúrgicas, la infección de la herida quirúrgica fue la más frecuente (11%). Las urológicas se presentaron en el 8% de los trasplantados, siendo la obstrucción de la vía urinaria y la fistula urinaria las causas más frecuentes. Entre las vasculares (7%), la hemorragia perirenal y la trombosis de la vena renal fueron las más encontradas. En el TR de DF la infección de la herida quirúrgica y las complicaciones urológicas alcanzaron el 13% y 10%, respectivamente.

En cuanto a las complicaciones médicas, las causas infecciosas y no infecciosas superaron el 12% de frecuencia. En el primer grupo, la infección del tracto urinario (ITU) predominó tanto en DF como el DV, y en el segundo grupo, la necrosis tubular aguda, fundamentalmente en el DF (Tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones médicas y quirúrgicas precoces, según tipo de trasplante renal. Servicio de Nefrología. Hospital CIMEQ, 2007-2018.

Tipo de Complicaciones	Total	Tipo de trasplante		
		DV	DF	Hepato-renal
	n=129 (%)	n=26 (%)	n=101 (%)	n=2 (%)
Médicas				
Infecciosas	16 (12.4)	4 (15.4)	12 (11.9)	0 (0)
No infecciosas	16 (12.4)	3 (11.5)	13 (12.9)	0 (0)
Inmunológicas	7 (5.4)	1 (3.8)	5 (5.0)	1 (100.0)
Farmacológicas	5 (3.9)	1 (3.8)	4 (4.0)	0 (0)
Quirúrgicas				
Urológicas	11 (8.5)	1 (3.8)	10 (9.9)	0 (0)
Vasculares	9 (7.0)	2 (7.7)	6 (5.6)	1 (100.0)
Infección Herida	14 (10.9)	1 (3.8)	13 (12.9)	0 (0)
Pararenales	5 (3.9)	0 (0)	5 (5.0)	0 (0)
Parenquimatosas	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)
Dehiscencia HQ	8 (6.2)	2 (7.7)	6 (5.9)	0 (0)

A los tres meses de practicado el TR, el 90% de los órganos injertados eran funcionales. Entre las causas de la pérdida del injerto fueron significativamente más frecuentes las complicaciones quirúrgicas, especialmente las de tipo vasculares en comparación con los injertos funcionales (43% vs. 6%; $p=0,036$, tabla 4).

En cuanto a la supervivencia del paciente, 113 (89%) se mantuvieron con vida. Las complicaciones médicas fueron superiores al 60% entre que no sobrevivieron, en contraste con el 30% de los pacientes que sí lo hicieron ($p=0,021$). Las complicaciones médicas de tipo infecciosas fueron las más frecuentes entre los pacientes que no sobrevivieron comparado a los que sobrevivieron (25% vs. 10%; $p=0,030$). El shock séptico secundario a infección respiratoria severo e infección por citomegalovirus fueron las causas principales que incidieron en la supervivencia, tabla 5.

Tabla 4. Complicaciones médicas y quirúrgicas posteriores al trasplante y supervivencia del injerto a los tres meses del trasplante renal. Servicio de Nefrología. Hospital CIMEQ, 2007-2018.

Tipo de Complicaciones	Supervivencia del injerto (n=126*)		
	Órgano Funcional	Órgano No Funcional	p
	n=119 (%)	n=7 (%)	
Médicas			
Infecciosas	15 (12.6)	0 (0)	1
No infecciosas	12 (10.1)	2(28.6)	0.07972
Inmunológicas	5 (4.2)	1 (14.3)	0.2954
Farmacológicas	5 (4.2)	0 (0)	1
Quirúrgicas			
Urológicas	11 (9.2)	0 (0)	1
Vasculares	7 (5.9)	3(42.9)	0.03608
Infección Herida	14 (11.8)	0 (0)	1
Pararenales	4 (3.4)	1 (14.3)	0.2522
Parenquimatosas	1 (0.8)	0 (0)	1
Otras	8 (6.7)	0 (0)	1

*3 pacientes excluidos

Tabla 5. Complicaciones médicas y quirúrgicas posteriores al TRy supervivencia del paciente a los tres meses. Servicio de Nefrología. Hospital CIMEQ, 2007-2018.

Tipo de Complicaciones	Supervivencia del paciente (n=129)		
	Supervivencia del paciente	No Supervivencia del paciente	P
	n=113 (%)	n=16 (%)	
Médicas			
Infecciosas	12 (10.6)	4 (25.0)	0.03062
No infecciosas	13 (11.5)	3 (18.8)	0.4194
Inmunológicas	4 (3.5)	3 (18.8)	0.2136
Farmacológicas	5 (4.4)	0 (0)	1
Quirúrgicas			
Urológicas	9 (8.0)	2 (12.5)	0.6266
Vasculares	8 (7.1)	1 (6.3)	1
Infección HQ	13 (11.5)	1 (6.3)	1
Pararenales	5 (4.4)	0 (0)	1
Parenquimatosas	1 (0.9)	0 (0)	1
Otras	8 (7.1)	0 (0)	0.5946

En nuestro estudio predominaron los pacientes con un primer trasplante, y la mayoría de ellos fueron de DF. Estos resultados se corresponden con los datos revisados que reportan a Cuba como el cuarto país en cuanto a DF por millón de habitantes (pmh) de toda Latinoamérica, con una tasa de donación media de 12 x pmh, dato que confirma que la oferta de órganos de fallecidos va en incremento en nuestro país.

Como se reporta en múltiples artículos internacionales, en nuestro estudio las principales causas ERC fueron la hipertensión arterial, las glomerulopatías y las causas de origen genético como la enfermedad poliquística.

En el análisis de las complicaciones quirúrgicas, la infección de la herida quirúrgica fue la más frecuente en nuestro estudio, explicadas principalmente por complicaciones urológicas del tipo obstrucción de la vía urinaria y fistula urinaria. La literatura señala que en el TR de DF la infección de la herida quirúrgica y las complicaciones urológicas alcanza el 13% y 10%, respectivamente. Otras evidencias revisadas mostraron que la tasa de complicaciones quirúrgicas osciló entre un 3,5 y un 30% en los años 70, pero datos más recientes, éstas cifras oscilaron en torno a un 15%. Un estudio multicéntrico español realizado en 1992 reportó que las trombosis arteriales se presentaron en el 2,4 % de los injertos, las trombosis venosas en el 0,9 %, el sangrado en el 2 % y la rotura renal en el 1,5 %. Correspondiéndose estos datos con los encontrados en nuestro estudio.

Al analizar las complicaciones médicas de nuestro estudio, vimos que las causas infecciosas y no infecciosas superaron el 12% de frecuencia. Entre las infecciosas, la ITU predominó tanto en DF como el DV y en las no infecciosas, lo hizo la necrosis tubular aguda, fundamentalmente en el DF. Estos hallazgos son congruentes a los reportados respecto a la ITU, la cual constituye la infección más frecuente del TR con una incidencia entre 5 y 26%. Méndez Chacón y colaboradores encontraron en un estudio realizado en pacientes trasplantados en Lima Perú que el 50% de los pacientes trasplantados presentó el episodio inicial de ITU durante los primeros tres meses, y en el 39% se constató más de un episodio en este período.

El paciente que recibe TR presenta una situación de inmunodeficiencia debido a la uremia y al tratamiento dialítico, a ello se añaden otros factores como la pérdida de la integridad de la piel que produce la cirugía, los fármacos inmunosupresores, la infección por determinados virus que amplifican el estado de inmunosupresión. Todos estos factores en conjunto hacen que el paciente se encuentre en un estado de gran susceptibilidad a las infecciones. En muchos casos las infecciones se corresponden con gérmenes *gram* negativos, y los factores de riesgo se encuentran en los catéteres vesicales, traumatismo del uréter durante la cirugía y las anomalías asociadas al TR (como el reflujo vesicoureteral y vejiga neurogénica) sobre todo en pacientes diabéticos.

A los tres meses de practicado el TR el 90% de los órganos injertados eran funcionales en nuestro estudio, pero entre las causas de la pérdida del injerto fueron principalmente por complicaciones quirúrgicas. Al analizar este tipo de complicaciones y su relación con la supervivencia del injerto a los tres meses, autores como J. Barba Abad y cols. señalaron en un estudio realizado en 2010 que la supervivencia del injerto fue significativamente menor en los pacientes con complicaciones quirúrgicas derivadas del acto del TR propiamente no incluyéndose las complicaciones derivadas de la extracción del órgano del donante, que pueden influir en la supervivencia del injerto. Los accidentes tales como desgarros arteriales o venosos o los daños a los uréteres durante la extracción, implican realizar un minucioso trabajo de banco, que en ocasiones conlleva a que el injerto no se realice en condiciones óptimas.

Al evaluar la relación entre la supervivencia paciente a los primeros tres meses del trasplante y la ocurrencia o no de complicaciones, encontramos que las complicaciones médicas fueron superiores al 60% entre los pacientes que no sobrevivieron, en contraste con el 30% de los que sí lo hicieron. Estos resultados se refirieron a las complicaciones médicas propias del trasplante y no a las condiciones comórbidas que pudiera presentar el sujeto con anterioridad al mismo, las cuales influyen de forma notoria sobre la supervivencia del paciente, como son la Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus. La presencia de enfermedades cardiovasculares como condición

comórbida en estos sujetos es muy importante pues ellas constituyen la primera causa de muerte entre los pacientes trasplantados.

Entre las causas médicas, las infecciosas repercutieron en la supervivencia del paciente en este periodo especialmente las relacionadas con sepsis respiratoria complicada con shock séptico y la infección sistémica por Citomegalovirus. Estos hallazgos son congruentes con los datos reportados por el registro americano que confirma que la enfermedad cardiovascular, seguida muy de cerca por las causas de origen infeccioso es la primera causa de muerte en estos pacientes. Este resultado también ha sido confirmado en un estudio multicéntrico español con 2600 pacientes trasplantados entre el 2000 y el 2002.

La NTA que fue la complicación médica no infecciosa más frecuente en nuestro estudio, lo cual es similar a lo reportado internacionalmente como causa de una pobre supervivencia del injerto. Las complicaciones cardiovasculares fueron significativas en los pacientes fallecidos y vienen condicionadas en primer lugar por la aterosclerosis generalizada que suelen presentar los mismos, pero en el período del postrasplante temprano aparecen muy comúnmente relacionadas con la administración de líquidos en el transoperatorio y postoperatorio inmediatos.

Las arritmias, pueden influir en la claudicación de cavidades izquierdas y terminar en EAP. Las complicaciones inmunológicas en nuestro estudio muestran un comportamiento similar al de otras series de estudios tanto nacionales como internacionales. La toxicidad aguda por CyA es una complicación que suele ser soluble, o sea cuando disminuimos las dosis de CyA se experimenta una recuperación de la función renal pero esta recuperación puede no ser total pues a punto de partida de la toxicidad por CyA se pudiera desarrollar daño irreversible de un grupo de unidades funcionales que no pueden ser rescatadas, especialmente cuando los episodios se suceden en el tiempo.

Conclusiones

Los datos de nuestro estudio señalan que la ocurrencia de complicaciones quirúrgicas predominó en las primeras doce semanas postrasplante precoz y fueron la causa más frecuente de pérdida del injerto. Por su parte las complicaciones médicas repercutieron en la supervivencia del paciente durante el mismo período.

La identificación y tratamiento temprano de estas complicaciones es fundamental para la supervivencia del paciente y del injerto. En ese sentido, es vital que estos pacientes sean atendidos por un equipo multidisciplinario de alta calidad científica y humana, que vele por las graves consecuencias, tanto de morbilidad como de mortalidad, que suponen la existencia de complicaciones clínicas y quirúrgicas.

Referencias Bibliográficas:

1. Mesa-Ramírez L, Gómez-Vega JC. Resultados clínicos en receptores de trasplante renal posterior a la conversión a MTOR. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2018;v5(1): 26- 35. <http://www.revistanefrologia.org>.
2. Fondo Nacional de Recursos (FNR): "Tratamiento inmunosupresor ambulatorio para pacientes con trasplante de órganos sólidos". Montevideo, Uruguay—Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Febrero 2018.
3. Francisco Reyna—Sepúlveda, Aurora Ponce Escuvedo, Asdrual Guevara-Charles, Miguel Escobedo Villareal, Edelmiro Pérez-Rodríguez, Gerardo Muñoz-Maldonado, Marco Hernández-Guedea. Outcomes and surgical complications in kidney transplantation. *Revista Mexicana de trasplante.* Vol 6, Num 3. Septiembre-Diciembre 2017 pp. 85-90.
4. Gonzalez-Bedat M, Rosa-Diez G.F.A. El registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefrol Latinoam*, 4 (2017), pp. 12-21.
5. Montoya Hincapié SM, Paja-Becoche RM, Salas-Zapata C. Calidad de vida en trasplantados renales de una institución prestadora de servicios de salud en Medellín. *Rev Univ. Salud.* 2017; 19(2):237-247.

6. Pedro Méndez Chacón, Fernando Bardales Viguria, Ángel Ardiles Aniceto, Infección del tracto urinario en receptores de trasplante renal. An. Fac. Med. vol.78 no.1 Lima ene./mar. 2017.<http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13015>
7. Reed G. A. Donación y trasplante de órganos en Cuba: resultados alentadores, desafíos por delante. MEDICC Rev. 2016; 18(1-2).
8. Jan-Apr; Pérez Tamajón L, Marrero Miranda D, Álvarez González A, Rodríguez Adanero C, González Rinne A, González Posada JM. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal. Médico Adjunto del Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife (España) 2016.
9. Dania Piñeiro Pérez, Julio Díaz Mesa, Glenis Madrigal BatistalIII, Janet Domínguez Cordovés, Hanoi Hernández Rivero, Sheyla Moret Vara. Principales complicaciones quirúrgicas del trasplante renal en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Invest Medicoquir. 2016 (julio-diciembre); 8(2):159-74. ISSN: 1995-9427, RNPS: 216.
10. Jorge Alberto Cortes, NNancy Yomayusa, Yasmin R Arias et al. Consenso Colombiano para la estratificación, tratamiento y prevención de la infección por Citomegalovirus en pacientes adultos con trasplante renal. Infectio 2016; 20 (4):250-264.
11. Sidibé I, Ducasses Olivares S, Lockhart Rondón JM, Codorniú Furet JJ, Ramos Hernández L. Complicaciones quirúrgicas en pacientes con trasplante renal. MEDISAN 2015; 19(5):601.
12. García Gómez O, Lockhart Rondón J, Pons Porrata LM, Gavilán Yodú R, Macías Navarro MM. Ecografía bidimensional y Doppler en el diagnóstico y seguimiento de las complicaciones del riñón trasplantado. MEDISAN 2012 [citado 19 Dic 2013]; 16(6).
13. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Treto Ramírez J, Fernández Maderos I. Supervivencia en pacientes con trasplante renal con donante vivo y donante fallecido. Factores pronósticos. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba, 2013.

14. Valdivia Arencibia J. Trasplante renal con donante fallecido. Estrategia para su desarrollo. Editorial CIMEQ, 2013. Ciudad de La Habana, Cuba.
15. Moreso Fand, Hernandez D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *Nefrología* 2013; 33: 14-26 (Pubmed).
16. Parasuraman R, Julian K. The AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13(s4): 327–36. Doi: 10.1111/ajt.12124.
17. Evans PD, Taal MW. Torregrosa-Maicasi, Juan-García I, Solís-Salguero MA, Ramos- A Tomás C, Puchades-Mntsa MJ, González-Rico M, et al. Avanzando en el manejo de la enfermedad renal crónica: resultados de la implantación de una consulta de rápida resolución. *Nefrología.* 2013; 33 (1): 93-8.
18. Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Herrera M, Molina S, Parodis Y, et al. Trasplante renal en Cuba. *Rev Cubana Med.* 2005; 44(1-2):1-5.

FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN HOSPITAL CIMEQ.

Sandra Arencibia Larin, Julio Valdivia Arencibia, Miguel Angel Blanco Gonzalez, Daymiris Méndez Felipe, Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Yodeisis Peñalver Veliz, Ernesto Delgado Almora, Janete Treto Ramírez, AnayJauma Rojo, Alexander Mármol Sónora, Sayli Álvarez Díaz, Anselmo Abdo Cusa.

Introducción

El trasplante renal (TR) constituye el tratamiento de elección de la ERC en estadio 5, confiriendo una mayor supervivencia, una mejor calidad de vida y un coste menor con respecto a la diálisis. Los avances en la inmunosupresión y en el cuidado de los trasplantes en las últimas décadas han mejorado significativamente sus resultados. Los registros existentes en distintos países han confirmado una progresiva mejoría del trasplante a corto plazo, gracias a la menor incidencia de rechazo agudo (inferior a 15%) y las nuevas terapias inmunosupresoras. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo no ha mejorado de forma sustancial y ha sido difícil de interpretar, ya que se reportan informaciones contradictorias

La tasa de pérdida del injerto a partir del año del trasplante se sitúa entre 3-6 % anual y el retorno a diálisis tras el fracaso de un injerto es una de las causas más frecuentes de ingreso en programas de diálisis y de reentrada en la lista de espera. En todos los años de seguimiento de un trasplante hay que tener presente los factores de riesgo que influyen en la supervivencia del paciente y del implante. Algunos de ellos muchas veces existen antes del proceder, tales como el factor edad, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la enfermedad cardiovascular (ECV), el tiempo prolongado en métodos dialíticos, la anemia, el rechazo agudo entre otros y algunos que aparecen asociados al proceso en sí y a la inmunosupresión tales como la incompatibilidad donante receptor, los riñones procedentes de donantes con criterios expandidos, la necrosis tubular aguda, la función retardada del injerto

Teniendo en cuenta lo señalado se debe dar un enfoque de riesgo al seguimiento postrasplante y encaminarlo a la prevención, detección y tratamiento precoz de estos factores pronósticos que influyen indudablemente a mediano o largo plazo en la supervivencia del riñón y del receptor.

No podemos olvidar que un trasplantado debe ser considerado como un paciente con ERC pues lleva un seguimiento sistemático y puede progresar con daño renal progresivo y retornar a la diálisis, así como ser candidato a un retrasplante.

Esto lleva a evaluar periódicamente a los trasplantados renales, detectando tempranamente las evidencias que permitan una actuación precoz, para así retardar la evolución hacia el daño renal progresivo y poder aplicar una estrategia de intervención integral con enfoque de riesgo. La investigación realizada en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) se basó en la identificación de los factores de riesgo y su influencia en la supervivencia en el TR, así como las causas de mortalidad en este grupo de enfermos, lo que permitirá dirigir nuestras acciones en su prevención y tratamiento.

Cuba cuenta con un Programa Nacional de donación y TR gratuito y equitativo, que ha permitido mantener una actividad sostenida, todo esto resultado del esfuerzo que se realiza por los grupos de trasplantes, la Coordinación Hospitalaria, la Organización Nacional de Trasplante de Órganos, el Centro Coordinador Nacional de TR y nuestro Sistema Nacional de Salud.

La actividad de TR se viene realizando en Cuba desde el año 1970, con 50 años de experiencia acumulada donde el sistema integral de atención primaria, secundaria y terciaria de salud ha permitido detectar precozmente al paciente renal crónico, enlentecer la progresión de su enfermedad e ingresar en programa de TR con donante fallecido (DF) y con donante vivo (DV) a todo individuo que requiera de este tratamiento siempre que se encuentre apto para el mismo.

De esta manera se observa un creciente número de pacientes en listas de espera aunque no podemos negar la desproporción evidente entre las posibilidades reales de

trasplantes y la demanda existente. Las indicaciones del TR han variado. Actualmente se aceptan pacientes de mayor edad teniendo en cuenta que la edad promedio de vida de la población está en aumento.

Estos cambios también son observados para los donantes, panorama que obliga a buscar nuevas opciones dentro de las que se encuentran el donante con criterios ampliados, el donante en asistolia, los donantes pediátricos, la utilización de órganos con marcadores virales positivos que llevan un manejo diferente al clásico donante en muerte encefálica y que hay que determinar cómo y en qué circunstancias deben utilizarse estos órganos.

Estas nuevas situaciones ponen a prueba a los equipos de trasplantes ya que se debe precisar bien la utilidad de todos los riñones que tengamos a disposición, buscando soluciones lógicas para aquellos con anomalías anatómicas que permitan reparaciones vasculares y que en otros momentos se hubieran desechado, todo lo anteriormente ha permitido que las tasas de Cuba ocupen el cuarto lugar en América Latina en el 2017.

A pesar de los resultados obtenidos el TR constituye uno de los problemas de salud más complejos, pues su limitación más importante es la escases de donantes, para atender la creciente demanda que existe a nivel mundial.

La tasa de pérdida del injerto a partir del año del trasplante se sitúa entre 3-6 % anual y el retorno a diálisis tras el fracaso de un injerto es una de las causas más frecuentes de ingreso en programas de diálisis y de reentrada en la lista de espera.

Edad y TR

La edad de los receptores se ha incrementado en los último años, el mayor número de pacientes con edades superiores a los 60 años ha traído aparejado el mayor número de enfermedades crónicas no trasmisibles, y con ellas la disminución de la sobrevida del injerto renal y el incremento en la mortalidad del receptor.

El estudio realizado en el CIMEQ, reporta que la edad avanzada constituyó un fuerte predictor de mortalidad, incrementándose la misma al relacionarse con ECV y las infecciones.

Diabetes Mellitus y TR

Según los datos suministrados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la prevalencia de la DM se elevará desde una cifra estimada de 155 millones de personas en el año 2000 a más de 300 millones en el año 2025. Este incremento será de 40% en los países desarrollados, pero de 200% en los países en vías de desarrollo.

Este espectacular aumento de la prevalencia de la diabetes, junto con una mayor supervivencia del paciente diabético con daño vascular y renal, dará lugar a que cada día un número mayor de estos enfermos espere a ser incluido en un programa de terapia sustitutiva de la función renal que contemple diálisis y/o trasplante, al ser la DM la causa más importante de ERC en el mundo occidental.

Los pacientes con dificultades para lograr control glucémico son más propensos a un mayor número de complicaciones infecciosas, vasculares y metabólicas (entre otras), con respecto a los que no la presentan.

Guerra et al en su reporte sobre la supervivencia del trasplantado, ha dejado en claro que ésta será menor en los enfermos diabéticos, y que la expectativa promedio de vida será de 6.5 años para aquellos que reciben el órgano de un DF.

A su vez la HTA, la DM, la dislipidemia y la obesidad son factores de riesgo que se encuentran estrechamente relacionados, pues todos son considerados factores de riesgo de las ECV una de las primeras causas de muerte y pérdida de injerto en los pacientes trasplantados.

Anemia y TR

La anemia es un evento 10 veces más frecuente en el TR que en la población general, y en su génesis multifactorial se imbrican disímiles factores como el tratamiento inmunosupresor; el empleo de otras drogas para el tratamiento de las comorbilidades presentes (como los inhibidores de la enzima convertasa y los antagonistas de los receptores angiotensina 2), los estados deficitarios de hierro y ácido fólico, y la disfunción del injerto, entre otros.

La anemia constituye un factor de mortalidad en los pacientes con TR. Se ha demostrado que 0,5 g/dl de disminución de la hemoglobina confiere un incremento similar de riesgo cardiovascular como si la presión arterial sistólica hubiera aumentado 15 mmHg. Se reporta que puede causar alteraciones cardiovasculares al provocar una hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo (el riesgo de muerte disminuye con niveles de hematocrito superior a 33%).

Infecciones y trasplante

Con la era de la inmunosupresión se precisó un incremento de las complicaciones infecciosas, las mismas continúan siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes que reciben un TR.

Las infecciones en los pacientes trasplantados 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 período de máxima inmunosupresión. Por último, las infecciones tardías (a partir del 6º mes) pueden ser secundarias a microorganismos comunitarios u oportunistas en función del grado de inmunosupresión del receptor. Este modelo temporal nos puede servir de ayuda inicialmente pero debemos conocer el tipo de inmunosupresión recibida así como el tipo y duración del tratamiento profiláctico, ya

que ambas características pueden alterar de forma significativa la aparición de las infecciones.

Rechazo agudo y TR

El rechazo inmunológico la principal complicación en presentarse después de un TR. Este, no solo puede comprometer la función renal sino que por su manejo, tratamiento y uso de drogas inmunosupresoras potentes, puede provocar la pérdida del injerto y morbilidad importante en otros sitios diana del organismo.

Los tipos de rechazos inmunológicos pueden ser de cinco tipos, en el orden de su presentación posterior al trasplante: híper agudo o sobreagudo, el agudo acelerado (también denominado por otros híper agudo retardado), el agudo, el subclínico (o silente) y el crónico. Este último también se puede agudizar y estaríamos hablando de un rechazo crónico agudizado.

Existen muchos otros factores de riesgo para la supervivencia del paciente trasplantado y del injerto renal, su detección precoz permitirá el actuar oportuno para evitar el regreso de los pacientes a terapias sustitutivas y a listas de esperas.

El servicio de nefrología del CIMEQ realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo en 88 pacientes con ERC que recibieron TR, entre enero de 1999 y diciembre de 2004. Se analizaron los factores de riesgo en la supervivencia del paciente y del injerto durante 15 años. Arrojando los siguientes resultados:

Tabla 1. Características demográficas de los trasplantados renales. CIMEQ 1999-2004.

Tipo de donante	Sexo				Edad (años)		
	Femenino		Masculino		Promedio	Desviación estándar	Rango
	N	%	N	%			
DF	16	51.6	43	64.1	50.5	12.5	27-76
DV	15	48.3	24	35.8	42.4	11.7	24-69
Total de pacientes	31	100	67	100	47.3	12.8	24-76

p = 0.237

p = 0.000

Hubo un mayor porcentaje de pacientes trasplantados del sexo masculino que del sexo femenino, representando el 61% del total. El promedio de edad en los trasplantes correspondientes a DF fue superior (Tabla 1).

Tabla 2. Distribución según tipo de trasplante. CIMEQ 1999-2004.

TIPO DE TRASPLANTE	n	%
DF	59	60.2
Primer trasplante	52	53.1
Segundo trasplante	7	7.1
DV RELACIONADO	39	39.8
Primer trasplante	36	36.7
Segundo trasplante	3	3.1
Total	98	100%

Independientemente del tipo de trasplante realizado o del tipo de donante, el mayor porcentaje correspondió a primeros trasplantes. (53,1% y 36,7% respectivamente) (Tabla 2.)

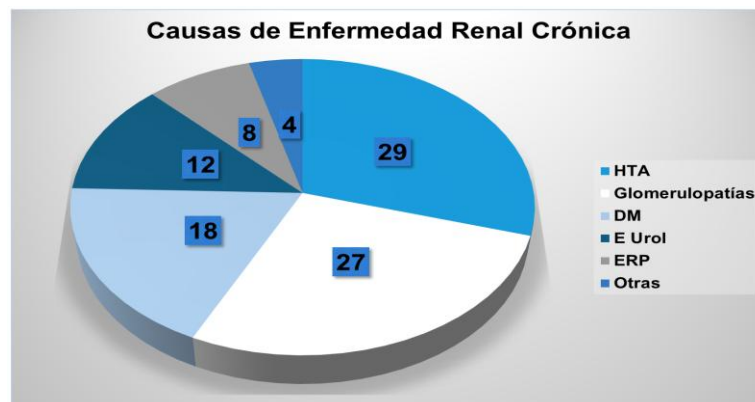


Gráfico 1. Principales causas de IRC en los trasplantados renales. CIMEQ 1999-2004.

Las principales causas de IRC en los pacientes trasplantados renales fueron la HTA, las glomerulopatía, la DM, las enfermedades urológicas (12,24%) y la Enfermedad Renal Poliquística. (Gráfico 1)

Supervivencia en TR

La supervivencia general de los pacientes trasplantados renales fue de 83,8% al año, 82,7% a los tres años, 74,7% a los cinco años, 61,2 % a los 10 años y de 44,5% a los quince, con una media de supervivencia de 10,7 años en el período estudiado (IC: 9,7-12,0) (Gráfico 2)

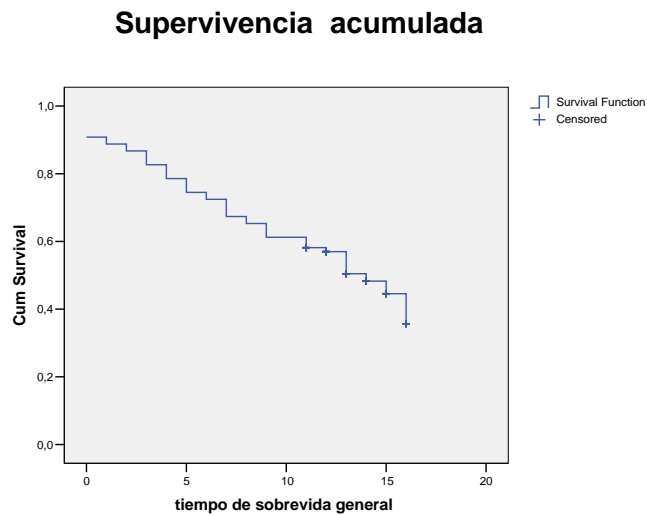


Gráfico 2. Supervivencia general de los pacientes trasplantados renales. CIMEQ 1999-2004.

La supervivencia general del implante en los pacientes trasplantados renales fue de 64,7% al año, 58,2% a los tres años, 56,1% a los cinco años, 41,9% a los diez años y de 34,8% a los quince años, con una media de supervivencia de 8,0 años. (IC: 6,6-9,3). (Gráfico 3).

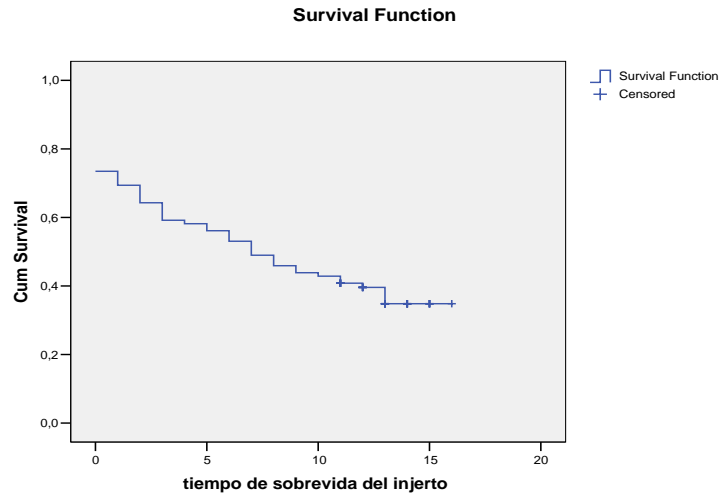


Gráfico 3. Supervivencia general del implante en los pacientes trasplantados renales. CIMEQ 1999-2004.

La supervivencia de los pacientes trasplantados renales con DF fue de 82,1% al año, 72,2% a los tres años, 60,7% a los cinco años, 47,5% a los diez años y de 38,8% a los quince años, mientras que los trasplantados renales con donante vivo tuvieron una supervivencia mayor en el período analizado (97,4%, 97%, 97,%, 82,1%, 63,1% respectivamente. ($p = 0.002$)(IC DC: 7,7-10,8/ DV: 12,0-14,6). (Gráfico 4.)

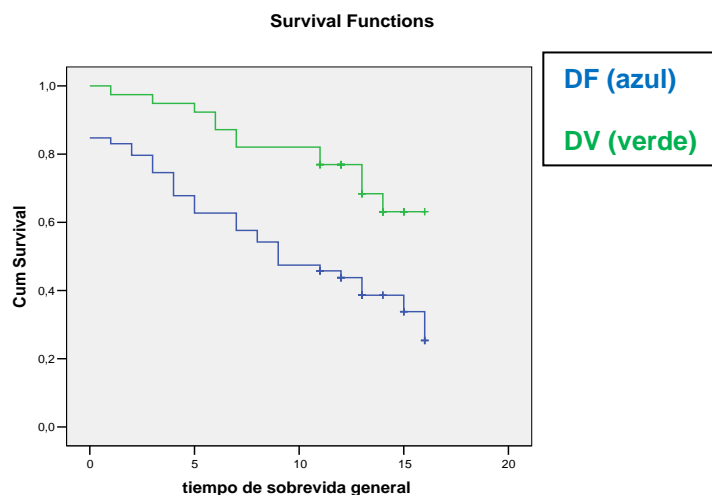


Gráfico 4. Supervivencia de los pacientes trasplantados renales según tipo de donante. CIMEQ 1999-2004.

La supervivencia del implante en los pacientes con donante vivo fue muy superior a la observada en los trasplantes con DF (90%, 90%, 83%, 56,9% y 46,6% al año, a los tres años, a los cinco años, a los diez y los quince años respectivamente) media de 10,2 (IC 8,4-12,2), en el DF se observaron valores de 55,7%, 46,6%, 44,6%, 33,8% y 27,7% respectivamente. Media 6,2 (IC4, 6-7,9) ($p = 0.000$). (Gráfico 5.)

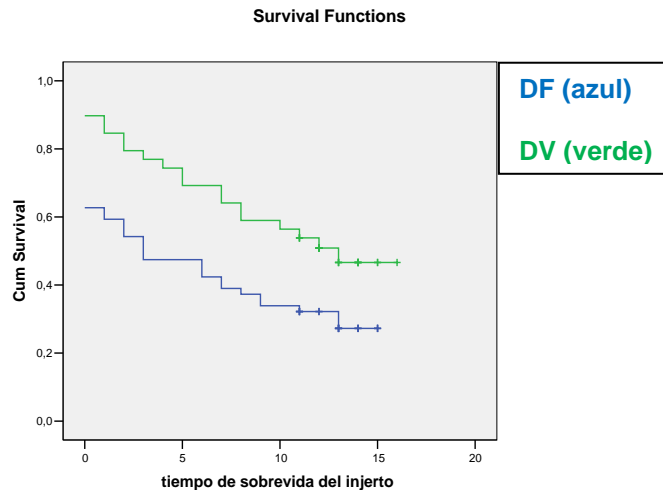


Gráfico 5. Supervivencia del implante en los pacientes trasplantados renales según tipo de donante. CIMEQ 1999-2004.

La supervivencia de los pacientes que se trasplantaron sin haber comenzado tratamiento dialítico fue del 100% en los primeros cinco años, 75,0% a los diez años y de 62,0% a los quince años, con una media de 12,6 (IC11,1-14,1), cifras significativamente superior a la de los pacientes que recibieron tratamiento dialítico previo al trasplante, en los que se observó un 79,1% de supervivencia al año, 73,7% a los tres años, 65% a los cinco años, 56,7% a los diez años y de 40,1, con una media de 10,1 e IC de 8,7-11,6. ($p=0.006$)

La supervivencia del implante en los pacientes trasplantados renales en etapa predialítica fue 88,5%, 88% a los tres años, 75,0% a los cinco años, 58,8% a los diez años y de 52,5% a los quince años, superior que a los pacientes dialíticos que fue de

55,4% al año, 49,0% a los tres años, 41,0% a los cinco años, 37,8% a los diez años y de 29,0% a los quince años ($p=0.002$).

Supervivencia del implante. Factores de riesgo.

Al comparar las curvas de supervivencia del implante se encontró que los factores de riesgo que influyeron significativamente fueron: la HTA, la ECV y la anemia.

Los pacientes trasplantados renales con HTA tuvieron una supervivencia del implante de 53,3% al año, de 35,9% a los tres años, de 33,3% a los cinco años, de 23,1% a los diez años y de 13,8% a los quince años en comparación con los pacientes que no presentaban HTA, los cuales mostraron valores de supervivencia del injerto significativamente superiores (81,4%, 74,9%, 71,2%, 55,9% y 48,7% respectivamente) ($p=0.001$).

Los pacientes trasplantados renales con ECV mostraron una supervivencia del implante de 66,8% al año, 37,3% a los tres años, 37,3% a los cinco años, 16,7% a los diez años y de 5,6% a los quince años. Los que no presentaban ECV mostraron supervivencias de 70,6%, 66,2%, 62,2%, 51,4% y 44,9% respectivamente ($p=0.001$).

Los trasplantados renales que presentaron anemia mostraron una supervivencia del implante de 56,9% al año, 44,9% a los tres años, 41,4% a los cinco años, de 27,5% a los diez años y de 22,6% a los quince años, con cifras muy superiores en los pacientes que no presentaron anemia, en los que la sobrevida fue de 87,5% al año, 80,5% a los tres años, de 77,5% a los cinco años, de 65,0% a los diez años y de 52,9% a los quince años ($p=0.001$).

La edad del paciente, la DM, la obesidad, la dislipidemia, la necrosis tubular aguda, el rechazo agudo y los problemas vasculares mostraron cifras inferiores de sobrevida, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Análisis de los resultados

De los 98 trasplantes realizados, 60% de los trasplantes corresponde a DF y 40% a DV, este aspecto entre dichas variedades presenta diferencias teniendo en cuenta el país y la disponibilidad de programas de donación de órganos.

En la investigación realizada, existió número importante de trasplantes en la variante DV en relación con otros centros del país y de América Latina. La edad promedio de los pacientes fue de $47,3 \pm 12,8$ años. El promedio de edad del TR con DF fue significativamente superior al donante vivo, lo anterior pudiera estar relacionado con las características de los pacientes que se dializan en el centro donde se ejecutó la investigación y de aquellos centros donde pertenece la población de receptores. La tendencia debe ser el incremento del promedio de edad para receptores de TR como lo reportado por países desarrollados.

Los factores claves del envejecimiento poblacional son el desarrollo socioeconómico y el aumento de la prosperidad – que resultaron en menor mortalidad perinatal, infantil y materna; menor riesgo de muerte en la edad adulta temprana debido a accidentes y conductas de vida no seguras, y en mayor sobrevivencia de las personas de edad media y de los pacientes mayores con enfermedades crónicas, constituyendo un efecto importante en la prevalencia de las nefropatías.

En un estudio realizado en Estados Unidos, Canadá, China y Reino Unido se precisó que la ERCA en edades comprendidas entre 60-69 y mayores de 70 años presentaba una prevalencia de aproximadamente 24.2% (Aunque hay diferencias en la prevalencia absoluta).

Los pacientes añosos tienen una mayor morbilidad y mortalidad por presentar las complicaciones propias de la enfermedad que la origina, así como más eventos cardiovasculares, que pueden provocar la muerte antes de iniciar el tratamiento dialítico o recibir un TR. Los trasplantes renales en este grupo presentan más factores de riesgo como la HTA, la DM, los trastornos de los lípidos y vasculares, las infecciones y el incremento de las enfermedades malignas.

En la presente investigación se precisó que el mayor porcentaje de trasplantados correspondió con el sexo masculino (67%) independientemente de la variante en el que fuese realizado, dicho fenómeno se encuentra relacionado al predominio de dicho sexo en las unidades de hemodiálisis. En la actualidad no existen pruebas concluyentes de que el sexo constituya un factor determinante en la progresión de la ERC. Todo lo anteriormente expuesto coincide con estudios de supervivencia realizados en México, Colombia, España y centros nacionales.

Las principales causas de ERC en los pacientes con TR fueron la HTA, las Glomerulopatías y la DM lo que se corresponde con lo reportado por otros autores, las causas de ERC de los receptores de TR del Instituto de Nefrología de Cuba en un estudio del año 1994 a 2004 reportaron: a la HTA (33%), a la Glomerulonefritis (26 %), causas no filiadas (19%), la ERP (9%), a la DM (7%) y a la Nefropatía Obstructiva (6 %).

El envejecimiento poblacional, aparejado a los avances tecnológicos y médicos ha provocado que exista una modificación en la visión epidemiológica de la ERC, constituyendo las enfermedades crónicas no trasmisibles como sus principales causas (ej: HTA, DM y enfermedad vascular renal).

La HTA es la primera causa de ERC en los pacientes trasplantados renales en esta serie (30%), similar a lo referido por Mármol y colaborador, no siendo de igual forma en estudio realizado por el Colegio de Urología Mexicano donde la misma solamente estaba representada por un 12%, es bueno precisar que la frecuencia de HTA en estos pacientes puede enmascarar otras posibles causas.

Las glomerulopatías, representaron la segunda causa de ERC en los pacientes trasplantados en esta serie (27,5%), cifra similar a lo reportado por otro estudio en Cuba y en estudios realizados en América Latina. El desplazamiento de la etiología de la ERC hacia la nefroangioesclerosis y la DM como consecuencia del envejecimiento de la población han desplazado a las glomerulopatías como primera causa.

La DM fue la tercera causa de ERC en receptores de TR (18,36%), esto se relaciona con la prevalencia creciente en el mundo, concordando con investigaciones realizadas en México (5,6%). En la mayoría de las series, la DM es un factor de riesgo independiente para el TR y para el desarrollo de enfermedad coronaria, siendo ambos factores de riesgo que pueden afectar la supervivencia del paciente y del injerto renal.

Las curvas de supervivencia general de los pacientes trasplantados y del implante en el período analizado, fueron similares en los primeros años del trasplante a lo reportado en centros de España, como ocurre en un estudio de 710 pacientes trasplantados donde se reporta una sobrevida global de 80,0%-85,3% a los cinco años, no siendo así a partir de los diez y los quince años: 63,8%-73,4%, 52,3%-64,6% respectivamente, donde se precisan cifras superiores al estudio realizado.

Al comparar las curvas de sobrevida de los pacientes con trasplantes renales (DV vs DF) la supervivencia fue significativamente mayor en los realizados con DV. La sobrevida del implante también fue significativamente superior en este grupo.

Estas diferencias en la sobrevida del paciente y del injerto entre los trasplantes con DF y donante vivo podrían explicarse por las características en la selección de la pareja donante receptor y el menor tiempo de isquemia fría en el caso de DV. Además muchos trasplantes con donante vivo se realizaron en etapa predialítica, por lo que no acumularon factores de riesgo relacionados con la hemodiálisis.

En esta serie los pacientes predialíticos tuvieron una sobrevida paciente de 100% durante los primeros cinco años, de 75,0% a los diez años y de 62,0% a los quince años, siendo superior a los pacientes que recibieron hemodiálisis, dicho comportamiento fue similar al analizar la sobrevida del implante (88% primeros 5 años, 58,5% y 52,5% respectivamente). Todos los trasplantes renales predialíticos fueron con DV relacionado.

Comparar estos resultados con otras series internacionales referentes a la sobrevida es muy arriesgado, ya que existen marcadas diferencias en los criterios de selección de los pacientes al ser trasplantados y sesgos de selección para el análisis estadístico

de la población. También existen diferentes criterios de inclusión en las muestras, tales como eliminación de pacientes con pérdida inicial del injerto, aplicación de análisis de sobrevida solo de riñón funcional al alta o sesgando la población tomando en cuenta solo el subgrupo que utiliza mejores esquemas de inmunosupresión. Por estas razones es difícil establecer una comparación real y significativa entre las diferentes series. El proceso donación-trasplante tiene una importancia decisiva en la evolución.

El TR con DV representa una opción a la escasez de órganos, junto a las ventajas relacionadas con la sobrevida y la realización precoz, es decir en etapa predialítica, sin los factores de riesgo que se añaden en la hemodiálisis.

Este tipo de trasplante ha estado sometido a una polémica constante, motivada principalmente por el aumento de los DV no relacionados. Todos los pacientes del estudio recibieron trasplante con DV emparentado de primera línea de consanguinidad.

Los resultados de esta investigación muestran una mayor calidad en los resultados del TR con DV, a esto se unen otros criterios favorables al obtener una mayor calidad donante injerto, en comparación con las características actuales del DF (donante añoso, muerte encefálica por accidentes cerebrales hemorrágicos y disminución en la donación cadavérica) que hace insuficiente la demanda y como consecuencia la existencia de listas de espera.

Como se puede observar en las curvas de sobrevida de los factores de riesgo, la edad no mostró diferencias significativas entre los pacientes mayores y menores de 60 años, lo que pudiera estar relacionado con el tiempo de seguimiento del paciente. Los pacientes trasplantados renales con HTA mostraron una sobrevida del implante significativamente menor que los pacientes sin HTA.

Es conocido que la HTA es frecuente después del trasplante renal y las principales causas de HTA post trasplante están relacionadas con la hipertensión esencial preexistente, la nefropatía crónica del aloinjerto, los inhibidores de la calcineurina, los esteroides, la glomerulonefritis recidivante, los riñones nativos enfermos y la estenosis de la arteria renal. Se identifica la HTA como factor de riesgo para la ECV y el deterioro

renal tanto en la población general como en los receptores de TR, este tema por su importancia será abordado en otro capítulo del libro.

En otro orden, la prevalencia de la ECV en el trasplantado es de 2 a 5 veces superior que en la población general y, por tanto, el riesgo cardiovascular de esta población está francamente elevado, afectando tanto la supervivencia del injerto como del receptor. Aunque se han identificado factores de riesgo pretrasplante e inherentes al propio trasplante, los factores que más contribuyen a este riesgo cardiovascular son la diabetes, la HTA y la dislipemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Globalmente, estos factores pueden justificar que hasta un 40% de los enfermos con TR sufra algún episodio cardiovascular en los primeros 10 años postrasplante, como se ha podido demostrar en un estudio observacional europeo.

Los fármacos inmunosupresores pueden magnificar los efectos deletéreos de los factores de riesgo cardiovascular sobre el injerto y el receptor contribuyendo de esta manera a la elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular de esta población.

En el estudio realizado se encontraron resultados epidemiológicos similares a los procedentes de diferentes registros internacionales (Estados Unidos y España) que describen a la ECV como uno de los principales factores de riesgo para la supervivencia del injerto.

En la actualidad el papel de la evaluación del riesgo cardíaco antes del trasplante es primordial, es necesario profundizar en las investigaciones de dichos pacientes, para así evitar complicaciones y disminuir el riesgo de muerte.

La obesidad, la NTA, el rechazo agudo, los problemas vasculares no mostraron diferencias en la supervivencia del implante, lo cual pudiera estar relacionado con el tiempo de estudio.

En el caso de la anemia, complicación frecuente en la población sometida a TR (35-40 %) presentando un fuerte impacto en la supervivencia del paciente y del injerto. En nuestra serie se evidenciaron diferencias significativas entre aquellos pacientes que no presentaron anemia y los que sí, estos últimos con menor supervivencia del implante. Al igual que en la población general, la anemia puede contribuir a un aumento de la mortalidad por eventos cardiovasculares, y además se ha descrito su asociación con el fallo del injerto, y el rechazo agudo.

Está por definir el nivel de Hb diana en el paciente trasplantado con disfunción crónica y, aunque puede asumirse la misma que en la población no sometida a trasplante (10-12 g/dl), un ensayo clínico reciente sugirió que la normalización de la Hb (13-15 g/dl) era segura y se asociaba con una menor progresión de la ERC a los 2 años (2,4 ml/min/1,73 m² en el grupo de normalización vs 5,9 ml/min/1,73 m² en el grupo de corrección parcial).

Su tratamiento con AEE (Agentes Estimulantes Eritropoyéticos) en los pacientes con disfunción crónica del injerto disminuye el requerimiento de transfusiones y mejora la calidad de vida de estos pacientes. Diferentes estudios muestran que el porcentaje de pacientes trasplantados en tratamiento con AEE oscila entre un 5 y un 17%.

Los resultados obtenidos en el estudio pueden estar dados por la presencia de anemia crónica previa durante el proceder dialítico, la eritropoyetina no se utilizó de forma continua. Los primeros años del estudio no se contó con dicho producto, iniciándose con 50Uds por Kgs de peso ajustado según respuesta. Posteriormente en vía subcutánea a dosis 20 a 30 Uds por Kg e igualmente ajustes a dosis respuesta.

Al ajustar un modelo de regresión de Cox, los factores que más influyeron en la supervivencia del implante fueron: la ECV y la anemia. Se observó que la primera causa de muerte lo conformaron las ECV, seguida de las infecciones y el sangrado activo. Es conocido que las enfermedades cardiovasculares por si solas constituyen un riesgo independiente para la muerte del paciente, con un aumento del riesgo de *éxitus* 2.4 veces.

Los resultados encontrados en el estudio no coinciden con los publicados por especialistas en Málaga en 2016 (ocupando el tercer lugar) pero si con los datos epidemiológicos procedentes de diferentes registros de otras regiones de España y Estados Unidos.

En Cuba en un estudio realizado en el instituto de Nefrología se precisó que la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fueron 3 veces más frecuentes que en la población general y el síndrome coronario agudo presentó elevada prevalencia, tanto en el período precoz postrasplante como a largo plazo influyendo en la supervivencia del injerto y de los receptores.

Por otra parte, las infecciones representaron 36,7 % de las causas básica de muerte, en su mayoría en receptores de TR con DF.

El riesgo de infección en un paciente trasplantado depende del balance entre la inmunosupresión y la exposición epidemiológica a la que se somete. En el primero influyen la edad, el estado nutricional e inmunológico derivado de la ERC, la presencia de infección por virus de la hepatitis B y C, el tratamiento con esteroides y la inmunosupresión administrada.

Tanto las infecciones ordinarias como las oportunistas aumentan con la edad, al igual que la severidad de estas. Meier-Kriesche y col. advirtieron de un aumento exponencial en las muertes causadas por enfermedades infecciosas en los receptores de un trasplantado de más edad, mientras que el aumento fue lineal en los pacientes estudiados que permanecieron en lista de espera de la misma edad. En otro trabajo del mismo autor, se describió 5 veces mayor riesgo de muerte debido a una infección en receptores de 65 años o más, en comparación con los receptores de edad entre 30-39 años.

Un estudio de casos y controles comparó la incidencia de infección en los pacientes más jóvenes y mayores de 65 años. Observaron que la infección bacteriana se produjo en 70% del grupo de mayor edad en comparación con sólo el 28% en los receptores de trasplante más jóvenes. Además, el 13% de los pacientes del grupo de

mayor edad murió debido a la infección, mientras que no hubo muertes de causa infecciosa en el grupo de jóvenes.

En este otro trabajo, Kauffman y col observaron como principal causa de mortalidad al año del trasplante en receptores de más de 60 años la infección. Orlandi y col en una serie de 366 trasplantados mayores de 60 años también reportaron como principal causa de mortalidad la infecciosa (51.5% de los casos) seguida de la cardiovascular (26.8%). Estos hallazgos reafirman que hay intensificar las medidas preventivas de las infecciones, utilizar quimioprofilaxis adecuada, sospechar y tratar precozmente estas complicaciones.

En el análisis de los factores de riesgo de sobrevida general del paciente, los trasplantados mayores de 60 años mostraron una menor sobrevida en relación a los menores de 60 años. Resulta conocido que el incremento de la edad es proporcional a la aparición de las enfermedades crónicas no transmisibles y con ellas la aparición de mayores complicaciones, dando al traste con la vida de los trasplantados, aunque en el estudio realizado estas diferencias no resultaron significativas.

Al comparar la sobrevida de los pacientes hipertensos y no hipertensos, estos últimos mostraron mejor sobrevida en el TR, con diferencias significativas. Opelz y colaboradores reportan en un estudio de 29 751 pacientes trasplantados que la HTA es un factor negativo en la sobrevida de los pacientes con TR y que no solo está asociada al incremento de la mortalidad sino también a la función del implante, además el control de la HTA pudiera disminuir el riesgo cardiovascular del trasplantado. La utilización de nuevos inmunosupresores, la reducción en el uso de esteroides y drogas anticalcineurínicas puede ser importante en disminuir la prevalencia de HTA en el postrasplante.

Otro de los factores de riesgo ananliados fueron las cardiopatías, que constituyen un factor de riesgo en la supervivencia de los pacientes con TR, y es la primera causa de mortalidad en el receptor de TR en muchos lugares. Los factores de riesgos pre trasplante, como la HTA, la uremia, la dislipidemia, la DM y el hábito de fumar

contribuyen a desarrollar la ECV, por lo que resulta mandatorio prevenir, diagnosticar y tratar tempranamente la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y las pericarditis antes del trasplante. Las defunciones con implante funcionando es la principal causa de muerte después del TR, el problema consiste en que la ECV es a veces asintomática especialmente en diabéticos.

Los pacientes con TR y DM tuvieron una supervivencia menor que los pacientes sin DM (91,7% contra 71,2% al año), hecho que puede estar dado por lo que se ha explicado con anterioridad en la investigación: la DM tipo 2 se asocia a un riesgo considerablemente aumentado de ECV, el riesgo es dos a cuatro veces mayor en hombres que en mujeres, este exceso de riesgo no está totalmente explicado, menos de la mitad del mismo puede atribuirse a la mayor prevalencia de factores de riesgos clásicos, como por ejemplo la dislipidemia y la HTA.

La dislipidemia, la obesidad, la necrosis tubular aguda, el rechazo agudo y los problemas vasculares no mostraron diferencias significativas en la supervivencia del paciente trasplantado durante el período analizado, lo cual puede estar en relación con el tiempo de estudio, aunque su explicación se escapa de los objetivos de la investigación por lo que se sugieren nuevas investigaciones al respecto.

Conclusiones

Existen factores de riesgo en diferentes momentos evolutivos que se asocian a una peor supervivencia del enfermo. Los pacientes trasplantados renales en la etapa pre dialítica presentan una mejor supervivencia tanto del injerto como del paciente, lo cual sucede también con los trasplantes con DV.

La enfermedad cardiovascular y la anemia representan un problema de salud muy serio en el paciente nefrótico. Identificar precozmente los factores de riesgo constituiría un aspecto importante para la prevención de complicaciones y mejoraría la evolución de estos pacientes.

La primera causa de muerte en los pacientes trasplantados renales independientemente del tipo de trasplante fue la ECV seguida de las infecciones.

Recomendaciones

Se debe continuar en el estudio de los factores de riesgo de morbimortalidad en los pacientes trasplantados renales, para lograr aplicar en todas las unidades una estrategia de intervención conjunta con enfoque de riesgo, garantizando mayor supervivencia de los trasplantados renales y de todos los pacientes en general.

Referencias Bibliográficas:

- 1- Martínez-Mier G, Ávila-Pardo SF, Irigoyen-Castillo A, et al. Supervivencia a los 10 años de Trasplante renal en Hospital de Alta Especialidad de Veracruz. *RevMexTraspl* 2016; 5(3).
- 2- Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/ SRTR 2010 Annual Data Report. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation; 2011 [citado 11 de julio de 2012].
- 3- Vega J, Huidobro J, Barraa S y Haroa. Influencia de la ganancia de peso durante el primer año del trasplante renal en la sobrevida de injertos y pacientes. *RevMed Chile*. 2015; 143: 961-970.
- 4- Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J PrevCardiol*. 2016; 23:1093–103.
- 5- Rodelo J.R, Nieto-Rios JF, Serna-Higueta JF, et al. Survival of Renal. Transplantation Patients Older Than 60 Years: A Single-Center Experience Volume 48, Issue 5, June 2016, Pages 1477–1481.
- 6- Badcock J. How Spain Became the World Leader in Organ Donations. *Newsweek* [Internet]. 2015 Feb 11 [cited 2016 Apr 1]; [about 7 screens]. Available from:

<http://www.newsweek.com/2015/02/20/spain-has-become-world-leaderorgan-donations-305841.html>

- 7- Borroto DG, Prado E, Barcelo AM. Impacto de la Diabetes tipo 2 sobre la evolución del injerto renal. RCAN 2016;26(1)
- 8- Guerra G, Ilahe A, Ciancio G. Diabetes and kidney transplantation: Past, present, and future. CurrDiabRep 2015;12: 597-603.
- 9- Pérez A, Mármol A, Pérez de Prado Valdivia J C, FongBaltar Á, FernándezVegaGarcías S. Rechazo agudo subclínico en el paciente con trasplante renal. Rev. Cúb. Med [Internet]. 2008 [citado el 14 de agosto de 2012]; 47. Disponible en: www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php
- 10- Bach Pascual A, Marínez Sáez A, et al. Obesidad, diabetes y trasplante. EnfermNefrol. 2017; 20(1):82-87.
- 11- Gavela Martínez E, PallardoMateu LM, Sancho Calabuig MA. Trasplante renal procedente de donantes con criterios expandidos: análisis del perfil del donante y receptor, evolución clínica y supervivencia a largo plazo. 2015.
- 12- Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. Rev EspCardiol. 2017; 70:72-77.
- 13- Mason H, Shoib A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sözmén K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. PLoS One. 2014; 9:e84445.
- 14- Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). Heart. 2014; 100(Suppl 2):ii1-ii67.
- 15- Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Borén J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. Atherosclerosis. 2014; 233:83-90.
- 16- Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, et al. 2013 ACC/AHA guideline on

the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2):S1–S45.

FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA EN EL TRASPLANTE RENAL. CIMEQ 2005-2015.

Yodeisis Peñalver Veliz, Julio Valdivia Arencibia, Daymiris Méndez Felipe, Ernesto Delgado Almora, Carlos Gutiérrez Gutierrez, Janete Treto Ramírez, Sandra Arencibia Larin, Anay Jauma Rojas, Anselmo Abdo Cusa.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud a nivel mundial, su manifestación más grave, la ERC avanzada, ha presentado una incidencia y prevalencia creciente en las últimas décadas y requiere una inversión considerable de los recursos de la asistencia médica.

La visión epidemiología de esta enfermedad ha cambiado notablemente. En la actualidad la ERC afecta un porcentaje significativo de la población, debido a que sus causas principales residen en enfermedades de alta prevalencia, como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la enfermedad vascular y el envejecimiento. Pese al mejor manejo de los pacientes en diálisis, la morbilidad y mortalidad continúan elevadas. La identificación, prevención y control de los factores de riesgos en esta entidad son aspectos claves para el sistema de salud de cualquier país. Los pacientes portadores de ERC pueden evolucionar a su etapa final, la ERCA, para lo cual se dispone de tratamientos de suplencia, como la diálisis y el trasplante renal (TR).

El número de pacientes tratados con diálisis crece permanentemente, lo que crea una gran presión en la demanda de servicios y en la economía de los sistemas de salud. Sin embargo, y a pesar de los avances de la medicina, la mayor parte de los pacientes salen de los métodos dialíticos no porque se trasplanten sino porque fallecen.

En comparación con la diálisis, el TR ofrece mejores resultados en términos de supervivencia, calidad de vida y menores costos a largo plazo para el tratamiento del paciente con ERCA.

Dentro de los factores de riesgo presentes en el seguimiento del TR hay que tener en cuenta los cardiovasculares y los procesos neoplásicos puesto que la muerte del paciente con injerto funcional es la segunda causa de pérdida del injerto tras el primer año del trasplante. Otros aspectos como la edad, género del receptor y el donante, la enfermedad renal primaria, comorbilidad, el tiempo previo de diálisis, la identidad inmunológica, el tiempo de isquemia fría, la necrosis tubular aguda, la calidad del órgano a implantar y especialmente la aparición de rechazo agudo son algunos de los factores implicados en la supervivencia del trasplante.

Los resultados de supervivencia del implante a los 10 años son superiores en el donante vivo (DV) con respecto al donante fallecido (DF) (56 % vs. 46 %). Investigaciones realizadas reportan además una mayor vida media del TR de DV, de 12- 14 años y en los casos de compatibilidad HLA idéntica se ha reportado una supervivencia del implante de hasta 24 años.

Es necesaria la búsqueda de estrategias que permitan mejorar la supervivencia a largo plazo de los injertos renales. Resulta esencial el estudio de las causas, de los mecanismos involucrados y la identificación de mejores marcadores pronósticos de pérdida del injerto que los utilizados clásicamente, como el filtrado glomerular estimado o la proteinuria. De hecho, aunque algunos estudios han relacionado un peor filtrado glomerular estimado al año del trasplante con una mayor tasa de fallo del injerto a largo plazo, su capacidad predictiva de pérdida del injerto resulta limitada.

La proteinuria es también un marcador de función renal con valor actual y predictivo, sin embargo, su medición se puede ver afectada por muchos factores como las infecciones, la presencia de enfermedades intercurrentes, etc, y en muchas ocasiones su aparición refleja un daño renal ya establecido.

A pesar de los avances médicos en el campo de los TR, la morbilidad y mortalidad cardiovascular elevada y la alta prevalencia de nefropatía crónica del injerto dejan entrever que aún quedan muchas investigaciones por hacer con el propósito de obtener mejores pronósticos en estas poblaciones. Sin embargo, la mayor comprensión de las enfermedades cardiovasculares durante los estadios iniciales de la ERC y el

surgimiento de medidas terapéuticas que demoran su progresión y de la morbilidad asociada, ha permitido comprender el valor de las acciones de salud desde etapas muy tempranas.

En Cuba con el aumento de la expectativa de vida, las enfermedades crónicas no transmisibles siguen incrementándose y con ellas el número de pacientes que evolucionarán a la ERCA, tributarios de recibir un TR. Diversos estudios se han realizado para identificar el comportamiento de algunas de las complicaciones tempranas del TR, pero en la literatura nacional no abundan y menos aún que traten sobre su repercusión ulterior en la funcionalidad del injerto y la supervivencia en la vida del paciente. Prolongar la supervivencia del injerto tras el TR representa en la actualidad una prioridad. Por lo tanto, conocer las causas de fracaso, identificar los factores de riesgo, aplicar modelos predictivos e intervenir en los factores causales pueden ser algunas de las estrategias para optimizar los resultados del TR.

No podemos olvidar que un trasplantado debe ser considerado como un paciente con ERC pues lleva un seguimiento sistemático y puede progresar con daño renal progresivo y retornar a la diálisis, así como ser candidato a un retrasplante. Esto lleva a evaluar periódicamente a los trasplantados renales, detectando tempranamente las evidencias que permitan una actuación precoz, para así retardar la evolución hacia el daño renal progresivo y poder aplicar una estrategia de intervención integral con enfoque de riesgo.

Lo anterior proporcionó una investigación realizada en el Centro de Investigaciones médico-quirúrgicas (CIMEQ) , la cual se basó en el análisis de los factores de riesgo y su asociación con la supervivencia en el TR, como una forma efectiva de conocer la problemática y trazar una estrategia de intervención integral con enfoque de riesgo, lo que permitirá dirigir los recursos y las acciones de salud en su prevención y tratamiento, aspecto que es muy necesario para lograr mejores resultados en la supervivencia del TR. A continuación se abordará en el presente capítulo los factores de riesgo más comunes y los resultados encontrados en la investigación realizada, así

como algunas recomendaciones y propuestas para el seguimiento del paciente trasplantado.

Identificación de los factores de riesgo en la supervivencia de pacientes con trasplante renal.

El análisis de los factores de riesgo de fracaso del injerto a corto y largo plazo ha sido revisado recientemente en el grupo de trasplante del CIMEQ. Es conocido que los factores que más influyen en la supervivencia del injerto son el grado de compatibilidad HLA, la isquemia fría, la función renal retardada del injerto, la edad del donante, el tipo de inmunosupresión, la incidencia de rechazo agudo y el efectuar el trasplante en situación de pre diálisis. Para realizar un análisis adecuado, es necesario separar las variables presentes en el momento del TR de las variables que aparecen después de él, ya que en muchas ocasiones estas reflejan el resultado de la interacción entre las características clínicas e inmunológicas del donante y del receptor.

Factores de riesgo inmunológicos y no inmunológicos asociados a mayor riesgo de pérdida de los injertos renales

Entre los factores no inmunes destacan las características demográficas de los donantes y receptores y la comorbilidad de estos. Los factores inmunes pre trasplante tienen un peso específico en la evolución del injerto. La presencia de sensibilización previa por transfusiones, embarazos o trasplantes previos se asocia de forma consistente con una peor supervivencia del injerto. En la era de la moderna inmunosupresión, el impacto de la compatibilidad de los anticuerpos anti- HLA sobre la supervivencia del injerto es menor, pero, en los estudios de registro con gran número de pacientes, el número de compatibilidades HLA sigue asociándose con la supervivencia del injerto.

Tabla 1. Factores de riesgos inmunológicos y no inmunológicos presentes en el TR.

Factores de riesgo inmunológicos	Factores de riesgo no inmunológicos
Rechazo agudo	Daño de la isquemia perfusión
Rechazo subclínico	Muerte cerebral
Escasa compatibilidad HLA	Edad del donante
Sensibilización previa con anticuerpos anti - HLA	Desequilibrio ponderal donante-receptor
Falta de cumplimiento terapéutico	Disfunción del injerto renal
Escasa inmunosupresión	Hipertensión arterial
	Diabetes mellitus y síndrome metabólico
	Hiperlipidemia
	Proteinuria
	Nefrotoxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina
	Tabaco
	Infecciones oportunistas: citomegalovirus, virus BK, pielonefritis
	Otras: Hiperhomocisteinemia, radicales libres, etc.

Tabla 2. Variables pre y postrasplante que se han relacionado con la supervivencia del injerto renal, que incluyen factores inmunes y no inmunes.

FACTORES PRETRASPLANTE		
Factores del donante	Factores del receptor	Factores inmunes
Donante fallecido	Sexo femenino	Sensibilización previa
Donante en asistolia	Desproporción tamaño	Trasplante previo
Edad	Obesidad	Compatibilidad HLA
Sexo femenino	Comorbilidad	
Comorbilidad	Tabaquismo	
Tiempo de isquemia fría	Polimorfismos genéticos	
FACTORES POSTRASPLANTE		
Comorbilidad receptor	Factores morfofuncionales	Factores inmunes
Hipertensión arterial	Necrosis tubular aguda	Tratamiento inmunosupresor
Diabetes mellitus postrasplante	Función renal	Rechazo agudo (grave, corticorresistente, mediado por anticuerpos, tardío)
Anemia	Proteinuria	Rechazo subclínico (celular, mediado por anticuerpos)
Recidiva enfermedad de base	Índice de resistencia	No adherencia al tratamiento
Infecciones (CMV, Virus BK, pielonefritis)	Biopsias de seguimiento (fibrosis intersticial/atrofia tubular, vasculopatía del injerto, inflamación en áreas de fibrosis.	
Uropatía obstructiva		

El impacto de las variables postrasplante sobre la supervivencia del injerto es diferente según las distintas series analizadas. Las diversas comorbilidades que afectan al receptor (hipertensión arterial, diabetes, infecciones virales, recidiva de la enfermedad de base) se asocian con variables propias del paciente (edad, obesidad), pero también están relacionadas con el tipo de inmunosupresión recibida.

Las pautas de inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus, micofenolato mofetilo y corticoides se asocian con una mayor prevalencia de diabetes, hipertensión arterial o infecciones virales, mientras que las pautas basadas en la utilización de inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin) se asocian con mayor prevalencia de dislipidemia, pero menor prevalencia de hipertensión arterial e infecciones virales. Existen múltiples ensayos clínicos y metanálisis sobre los riesgos y beneficios de la retirada de corticoides, pero no debe olvidarse que algunas glomerulonefritis pueden recurrir más frecuentemente tras su retirada y no se sabe con claridad la evolución de los ADE con esta estrategia.

El rechazo agudo puede tener un impacto negativo de primera magnitud sobre la evolución. Estudios recientes muestran que los episodios de rechazo celular agudo corticosensibles con recuperación completa de la función renal no tienen impacto sobre la supervivencia. En cambio, los episodios de rechazo agudo severo, con componente vascular, y el rechazo agudo mediado por anticuerpos se asocian con una peor supervivencia del injerto.

Los episodios de rechazo agudo tardío se asocian con un tratamiento inmunosupresor insuficiente y presentan una inadecuada respuesta al tratamiento. Por otra parte, diversos estudios con biopsias de seguimiento han mostrado que la presencia de episodios de rechazo subclínico celular o mediado por anticuerpos se asocian con un peor pronóstico para la supervivencia del injerto. En la era de la moderna inmunosupresión, la prevalencia de episodios de rechazo subclínico es muy baja (inferior al 5 %) en los pacientes de bajo riesgo inmunológico.

La no adherencia al tratamiento inmunosupresor se ha asociado tanto con la aparición de episodios de rechazo agudo tardío como con la aparición de ADE y rechazo crónico humoral. En la actualidad, la única herramienta disponible para evaluar la adherencia es la monitorización de los niveles en sangre de los fármacos inmunosupresores, aunque diversos estudios han mostrado que la no adherencia se relaciona con diversas variables del receptor (adolescentes, bajo nivel socioeconómico, etc.).

La presencia de necrosis tubular aguda pos-TR se asocia no tan solo con un mayor riesgo de rechazo agudo, sino también con un mayor riesgo de disfunción crónica de forma independiente a la presencia de rechazo. La función renal alcanzada a los 3-6 meses del trasplante, la presencia de proteinuria (incluso de bajo rango, entre 0,15 y 1 g/día) o la progresión de la función renal/proteinuria entre los 3 y los 12 meses también se han asociado con el fracaso tardío del injerto.

Otras variables menos utilizadas para monitorizar el injerto, como el índice de resistencia obtenido mediante ecografía Doppler del injerto o los hallazgos en biopsias de seguimiento, también se han relacionado con el fracaso del injerto.

Estrategias terapéuticas que pueden minimizar el fracaso del injerto

Las estrategias terapéuticas dirigidas a disminuir la tasa de pérdida del injerto deben incidir sobre los factores de riesgo antes mencionados. Obviamente, no podemos incidir sobre las variables demográficas y la comorbilidad de donantes, las estrategias terapéuticas dirigidas a disminuir la tasa de pérdida del injerto deben incidir sobre los factores de riesgo antes mencionados. Obviamente, no se puede incidir sobre las variables demográficas y la comorbilidad de donantes y receptores, pero estas variables deben participar en el momento de asignar receptores para cada donante con el objetivo de maximizar los resultados del trasplante.

Una de las propuestas más simples es utilizar los órganos de los donantes añosos para receptores añosos, aunque algunos estudios sugieren que los beneficios obtenidos con este método de asignación son escasos y limitan el acceso al trasplante a los receptores de menor edad.

También se ha propuesto que los órganos obtenidos de donantes con criterios expandidos se utilicen para receptores no sensibilizados de más de 60 años (o más de 40 años para los diabéticos) o para receptores con graves problemas de acceso vascular. Alternativamente, se han desarrollado algoritmos con el objetivo de maximizar

los resultados del trasplante teniendo en cuenta los principios de equidad (igualdad de oportunidades para todos los receptores incluidos en la lista de espera), eficiencia (reducir la pérdida de injertos por muerte del paciente con injerto funcionante) y utilidad (maximizar el número de pacientes con injerto funcionante para reducir la reentrada de pacientes en lista de espera).

La lesión de isquemia-reperfusión es uno de los condicionantes de la función renal en el postrasplante inmediato que se traduce en la presencia de necrosis tubular aguda. Las dos estrategias más útiles para atenuar esta lesión, especialmente en los injertos de alto riesgo (donantes con criterios expandidos y donantes en asistolia), son acortar el tiempo de isquemia fría y mantener el injerto en una máquina de perfusión pulsátil en lugar del almacenamiento en frío.

La pauta de inmunosupresión utilizada puede tener un papel crucial en la supervivencia del injerto. Actualmente, la mayoría de los centros utilizan la combinación de un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un agente antiproliferativo (micofenolato mofetilo o azatioprina) y corticoides. El tratamiento con tacrolimus se ha asociado con menor tasa de rechazo agudo clínico y subclínico, mejor función renal y supervivencia del injerto que el tratamiento con ciclosporina o sirolimus en ensayos clínicos y metanálisis. En cambio, los beneficios del micofenolato mofetilo en los resultados a corto y medio plazo no siempre han sido confirmados. De todas formas, la elección de la pauta de inmunosupresión debe balancearse con las toxicidades propias de cada fármaco. Tacrolimus se asocia con mayor prevalencia de diabetes postrasplante o neurotoxicidad, mientras que los inhibidores de mTOR presentan menor toxicidad renal y menor prevalencia de infecciones virales y neoplasias. Se ha sugerido que las modificaciones en la pauta de inmunosupresión a lo largo del seguimiento deberían acompañarse de una monitorización de la respuesta inmune mediante la determinación de anticuerpos anti-HLA.

La presencia de hipertensión arterial afecta a más del 75 % de los receptores y se correlaciona con la función renal y el tratamiento con diversos inmunosupresores. El tratamiento con calcioantagonistas contrarresta la vasoconstricción inducida por los

inhibidores de la calcineurina y se asocia con una mejoría de la función renal y la supervivencia del injerto. En cambio, la utilización de los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que pueden reducir la fibrosis del injerto, la proteinuria y mejorar la supervivencia del injerto, ha ofrecido resultados contradictorios.

Aunque su uso se ha asociado con un menor filtrado glomerular y un mayor grado de anemia, el análisis sobre la nefropatía crónica del trasplante sugiere que su empleo puede estar relacionado con una menor tasa de pérdida del injerto cuando se introducen precozmente. Finalmente, se debe emplear el tratamiento necesario, incluyendo diuréticos, para alcanzar una presión arterial inferior a 130/80 mmHg sin olvidar que muchos pacientes presentan un patrón circadiano de la presión arterial alterado (non dipper o reverse dipper), el cual también se ha relacionado con la supervivencia del injerto. No existen ensayos clínicos para valorar si la cronoterapia puede modificar la supervivencia del paciente o del injerto.

La diabetes pretrasplante y postrasplante se han asociado con la supervivencia del injerto, conduciendo a una mayor tasa de mortalidad y de fracaso del injerto. Por lo tanto, alcanzar un buen control glicémico modificando la dieta, el estilo de vida y utilizando antidiabéticos por vía oral y/o insulina puede incrementar la supervivencia del injerto. Algunos estudios sugieren que los cambios de nefropatía diabética aparecen más precozmente en el injerto que en el riñón nativo.

La presencia de dislipidemia afecta a más del 50 % de los receptores y su tratamiento puede reducir la tasa de eventos cardiovasculares. Sin embargo, aunque un ensayo clínico mostró una menor progresión de la vasculopatía del injerto a los 6 meses, la utilización de estatinas no parece modificar la supervivencia del injerto en ensayos clínicos ni en distintos análisis de registro, incluyendo el análisis de la nefropatía crónica del trasplante.

La anemia es una complicación frecuente en la población sometida a trasplante renal (35-40 %) que tiene un fuerte impacto en la supervivencia del paciente y del injerto. Su tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis en los pacientes con

disfunción crónica del injerto disminuye el requerimiento de transfusiones y mejora la calidad de vida de los pacientes⁸³. Está por definir el nivel de hemoglobina diana en el paciente sometido a trasplante renal con disfunción crónica y, aunque puede asumirse la misma que en la población no sometida a trasplante (10-12 g/dl), un ensayo clínico reciente sugiere que la normalización de la hemoglobina (13-15 g/dl) es segura y se asocia con una menor progresión de la ERC a los 2 años (2,4 ml/min/1,73 m² en el grupo de normalización vs. 5,9 ml/min/1,73 m² en el grupo de corrección parcial).

Predicción de la supervivencia del injerto

La disfunción crónica del injerto se caracteriza por un progresivo deterioro del filtrado glomerular renal (FGR) a lo largo del tiempo que se puede modelizar de distintas maneras. Se ha utilizado ampliamente el modelo exponencial para estimar la vida media del injerto, definido como el tiempo transcurrido hasta el fracaso del 50 % de los injertos. Desgraciadamente, en el contexto del trasplante renal, este tipo de modelización comporta una sobrestimación de la vida media para las cohortes con seguimiento corto.

Para monitorizar la pérdida de función renal, también se puede utilizar la pérdida de FGR a lo largo del tiempo. Por otra parte, también se han analizado los factores de riesgo que se asocian con dicho fracaso o progresión. En algunos modelos se incluyen solo las variables pretrasplante y en otros también se incluyen variables postrasplante.

Se ha comparado la bondad de ajuste de estos diversos scores en algunos trabajos. El donator risk score definido por Schold y colaboradores es uno de los que presenta mejor ajuste con el desarrollo de ERCA estadio 4 al año del trasplante.

Aunque los datos clínicos (rechazo agudo, creatinina, proteinuria) e histológicos de las biopsias de seguimiento se asocien con la supervivencia del injerto a largo plazo, su capacidad predictiva a largo plazo es insuficiente. Por ejemplo, aunque el riesgo relativo de fracaso del injerto aumenta 2,2 veces por cada mg/dl de la creatinina sérica al año, su valor predictivo analizado mediante curvas ROC sobre el fracaso del injerto a los 7

años solo arroja un área bajo la curva de 0,62. Lo mismo sucede con la progresión de la ERC: medida mediante el inverso de la creatinina, ofrece un área bajo la curva de 0,55. De hecho, se ha propuesto que ni el rechazo agudo ni la creatinina sérica son buenas medidas subordinadas de la supervivencia del injerto a largo plazo.

Experiencia de estudio de supervivencia en el CIMEQ

Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo, retrospectivo con los pacientes sometidos a trasplante renal en el CIMEQ en el período comprendido entre los años 2005-2015. Analizando los factores de riesgo en la supervivencia en un período de 10 años. El estudio estuvo formado por un total de 144 pacientes que fueron sometidos a TR en el CIMEQ, en el período de estudio. La muestra estuvo constituida por 106 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión establecidos.

Factores de riesgo de supervivencia

- Edad mayor de 60 años.
- Hipertensión arterial: paciente con trasplante renal con cifras de tensión arterial mayores o iguales de 140/90 mmHg y/o en más de 50% de los controles realizados durante el seguimiento.
- Enfermedad cardiovascular: incluye hipertrofia ventricular izquierda, cuadros de angina coronaria, infarto cardíaco e insuficiencia cardíaca.
- Hepatopatía crónica: enfermedad crónica hepática, generalmente producida por virus de la hepatitis C o B.
- Diabetes Mellitus: según diagnóstico del expediente clínico.
- Dislipidemia: niveles de colesterol plasmático > 6,17 mmol/L y triglicéridos > 2,3 mmol/L.
- Obesidad: paciente con un índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²
- Necrosis tubular aguda (NTA): aparición de insuficiencia renal aguda en las primeras horas post trasplante a pesar de una hidratación adecuada, confirmado por estudios isotópicos con vascularización normal y una ecografía que descartaba uropatía obstructiva. Clínicamente con posibilidades de necesidad de

diálisis post trasplante con o sin desarrollo de oliguria. Confirmación histológica excepcional.

- Rechazo agudo: humoralmente por la presencia de una elevación de la creatininemia a lo menos 30% sobre su valor basal, sin justificación por otras causas, asociada o no a aumento de peso, disminución de la diuresis, fiebre, sensibilidad y/o aumento de la consistencia del injerto, generalmente diagnóstico por la biopsia .
- Problemas vasculares: incluyen a trombosis arterial o venosa del injerto renal.
- Sangrados importantes: pérdidas sanguíneas post quirúrgicas que comprometen la hemodinámica del paciente.

Análisis y discusión de los resultados

El TR duplica la expectativa de vida en pacientes adultos con enfermedad renal crónica, y es el tratamiento de elección alrededor del mundo. Sin embargo, debido a que es un procedimiento quirúrgico de alta complejidad, inherente a él existen factores de riesgo que influyen tanto en la supervivencia del paciente como del injerto, a continuación se muestran las tablas que enfatizan los resultados obtenidos tales como la tasa de supervivencia injerto/paciente y los factores que pueden influir en la supervivencia del injerto.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes trasplantados renales. CIMEQ. 2005-2015.

Tipo de donante	Sexo				Edad (años)	
	Femenino		Masculino		Promedio	Rango
	N	%	N	%		
DF	22	75.4	63	79.7	37.0	16-70
DV	7	24.6	16	20.3	48,6	16-52
Total de pacientes	29	100	79	100	42.8	16-70

p = 0,265

En tabla anterior, se muestra la distribución de pacientes trasplantados según edad, sexo, y tipo de DV o fallecido, observándose que en ambos sexos predominaron los DF, para un 75,4% del total de mujeres y un 79,7% del total de hombres, comprobándose que no hubo diferencias significativas ($p = 0,265 > 0,05$) entre los géneros en lo referente a la donación del órgano entre el DV y DF.

Cuba cuenta con un programa de DF, la disponibilidad de donantes no es suficiente para todos los pacientes en lista de espera, por lo que el DV se ha convertido en una alternativa al TR para muchos pacientes que cuentan con donantes y lo prefieren. El número de trasplantes con DF y DV se comporta de forma diferente según el país y la disponibilidad de los programas de donación y trasplante de órganos. La proporción por países es muy variable; por ejemplo, en Irán más del 90 % de los trasplantes renales son con DV mientras que en Estados Unidos y Brasil se realizan más de 50 % de los injertos con esta modalidad. En España los programas de TR con DV se han incrementado ligeramente, en el año 2005 reportaban solo 3%, y actualmente en un 8,3%.

En los últimos años se ha observado un aumento de trasplantes en receptores > 60 años sobre grupos de edad más jóvenes, debido a la mejor evaluación de estos receptores para su inclusión en lista de espera, el uso cada vez más habitual de donantes con criterios expandidos y la política de trasplantes de «old for old». La edad > de 60 años del receptor tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto en los estudios no censurados debido a las comorbilidades asociadas respecto a los otros grupos de edad.

Tabla 2. Distribución según tipo de TR. CIMEQ. 2005-2015.

Tipo de trasplante	n	%
DF	85	100
Primer trasplante	66	77,6
Segundo trasplante	19	22,4
DV relacionado	23	100
Primer trasplante	23	100
Segundo trasplante	0	0
Total	108	100

En tabla 2 se muestra independientemente del tipo de trasplante realizado o del tipo de donante, que el mayor porcentaje correspondió a primeros trasplantes (77,6% y 100% respectivamente).

El trasplante renal con DV puede representar un aumento importante en los trasplantes , al incorporarse nuevas técnicas radiológicas que facilitan la realización de las arteriografías de mayor calidad en los donantes y la introducción de la nefrectomía laparoscópica probablemente permitirá aumentar el número de donantes.

Estos resultados coinciden con la literatura internacional en cuanto a la mayor frecuencia de DF, en comparación con los DV, pero actualmente, por la falta de órganos para trasplante renal provenientes de fallecido es, y debido al largo tiempo de espera por un riñón, existe una mayor tendencia a realizar trasplantes utilizando riñones procedentes de donadores vivos.

Se sustenta que el trasplante de donador vivo mejora el pronóstico en comparación al injerto de DF, ya que se puede mejorar los tiempos de isquemia, programarlo con tiempo anticipado, y llevar al paciente en mejores condiciones siendo una cirugía programada. Es necesario señalar que en Cuba se tienen muy en cuenta los criterios de selección para un candidato a donador, que incluyen no solamente la valoración médica y de laboratorio, seguidos por los estudios anatómicos y funcionales de los riñones a ser trasplantados, sino también el estado de salud, y su impacto en la esfera psicológica , económica y social. En lo que corresponde a la técnica para la nefrectomía de donador, es prioritaria la seguridad del paciente y secundariamente el estado del injerto. Se debe evaluar cuidadosamente al potencial donador, para evitar un deterioro posterior a la nefrectomía en el individuo sano.

En la investigación realizada por el grupo de nefrología del CIMEQ aparece como causas de enfermedad renal crónica identificadas en estos pacientes, la hipertensión arterial (36,1%), seguido de la glomerulopatía para un 23,1% y la enfermedad renal poliquística para un 13,9% dentro de las primeras causas. La HTA es la primera causa de ERC en los pacientes trasplantados renales en este estudio, similar a lo referido por

autores cubanos y cifra inferior a la reportada por Kasiske y colaboradores que señalan 50 a 85%. La alta frecuencia de HTA en estos pacientes puede enmascarar otras causas.

Lo anterior se demuestra también en un estudio desde el año 1994 al 2004 realizado en el Instituto de Nefrología de Cuba, reportó dentro de las causas de ERC de los receptores de TR, a la HTA (33%), a la glomerulonefritis (26 %), la enfermedad renal poliquística (9%), la DM (7%), la nefropatía obstructiva (6 %) y a las causas no filiadas (19%).

Las glomerulopatías, representaron la segunda causa de ERC en los pacientes trasplantados en el CIMEQ (23,1%), cifra similar a lo reportado por otro estudio en el país. El desplazamiento de la etiología de la ERC hacia la nefroangioesclerosis y la DM como consecuencia del envejecimiento de la población han desplazado a las glomerulopatías como primera causa. Todos aquellos pacientes con una historia previa de anomalías vesicales, genitourinarias, vejigas neurogénicas, obstrucción del cuello vesical o valvas de uretra posterior deben someterse a un estudio urológico previo al trasplante.

Es necesario abordar estas complicaciones de forma temprana para evitar futuras complicaciones y pérdidas del implante renal.

En las últimas dos décadas ha aumentado el porcentaje de pacientes obesos, diabéticos e hipertensos, lo que ha convertido el trasplante en un proceso con mayor riesgo, estas comorbilidades influyen desfavorablemente en la supervivencia del paciente y del injerto.

Un estudio realizado sobre el registro OPTN/UNOS puso de manifiesto, en una cohorte de más de 37.000 pacientes, con un seguimiento en torno a 3 años, que la diabetes pretrasplante respecto a pacientes no diabéticos tenía un riesgo mayor de pérdida de injerto global (RR: 1,29). El riesgo de mortalidad de cualquier causa o de mortalidad cardiovascular en los receptores diabéticos pretrasplante era mayor respecto a la

población no diabética pretrasplante. De forma resumida, la diabetes mellitus (DM) pretrasplante se asocia a más mortalidad global y cardiovascular a corto y largo plazo.

En casos de hematuria microscópica en los que se hayan realizado estudios exhaustivos (ultrasonido renal, urografía excretora, cistouretroscopia, citologías urinarias y hasta biopsia renal en casos selectos con riesgo de enfermedad de Alport) que demuestran una etiología benigna, se puede realizar el trasplante, sin embargo, será importante un seguimiento estrecho tanto en el receptor como en el donador repitiendo todos los estudios mencionados anteriormente, en caso necesario.

Supervivencia en trasplante renal

La supervivencia general de los pacientes trasplantados renales fue de 95,4% al año, 93,1% a los tres años, 91,8% a los cinco años y de 76,1% a los 10 años, con una media de supervivencia de 9.0 años en el período estudiado (IC: 8.5-9.6) (Gráfico 2)

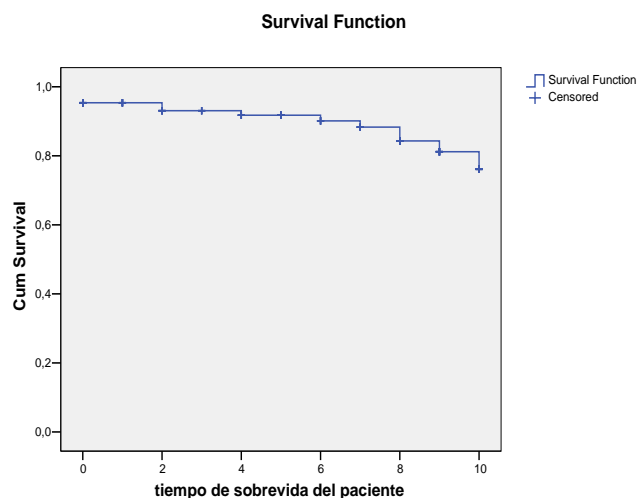


Gráfico 2. Supervivencia general de los pacientes trasplantados renales. CIMEQ 2005-2015. La supervivencia general del implante en los pacientes trasplantados renales fue de 62,2% al año, 54,1% a los tres años, 54,1% a los cinco años, 41,4% a los diez años, con una media de supervivencia de 5,3 años.(IC: 4,4-6,2).

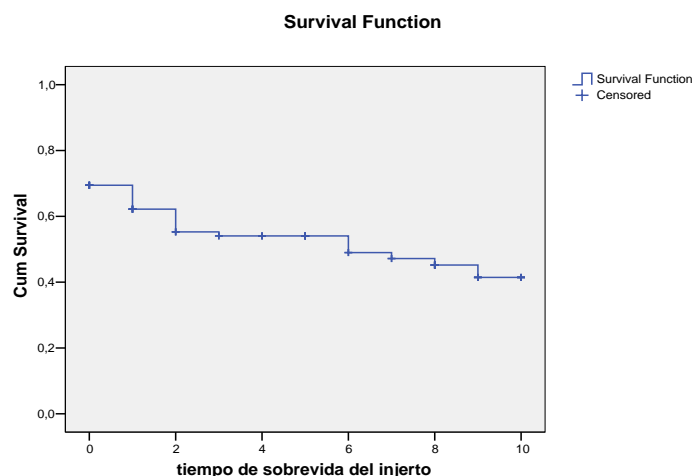


Gráfico 3. Supervivencia general del implante en los pacientes trasplantados renales. CIMEQ 2005-2015.

El TR mejora la supervivencia de pacientes con ERCA en comparación con otras modalidades de terapias de reemplazo renal. El riñón injertado puede iniciar la diuresis en el mismo acto quirúrgico, o retrasarla durante un periodo de días o semanas hasta que se recupere de la necrosis tubular aguda (NTA). La NTA es una alteración que si se presenta produce oligoanuria, siendo necesaria la diálisis en los primeros días postrasplante, y que se resuelve espontáneamente en días o semanas.

La supervivencia del injerto depende de varios factores entre los que destacan la compatibilidad HLA-DR, la edad del donante y del receptor, DV o DF, el porcentaje de anticuerpos citotóxicos, primero o segundo trasplante, el efecto centro y fundamentalmente la inmunosupresión. Por ello, se debe buscar la mejor compatibilidad HLA-DR posible y las mínimas diferencias de edad y peso entre donante y receptor.

La supervivencia de los pacientes trasplantados renales con DF fue de 94,1% al año, 91,2% a los tres años, 89,5% a los cinco años y de 66,2 % a los diez años, mientras que los trasplantados renales con DV tuvieron una supervivencia mayor en el período analizado (100%) ($p = 0.026$). (Gráfico 4.)

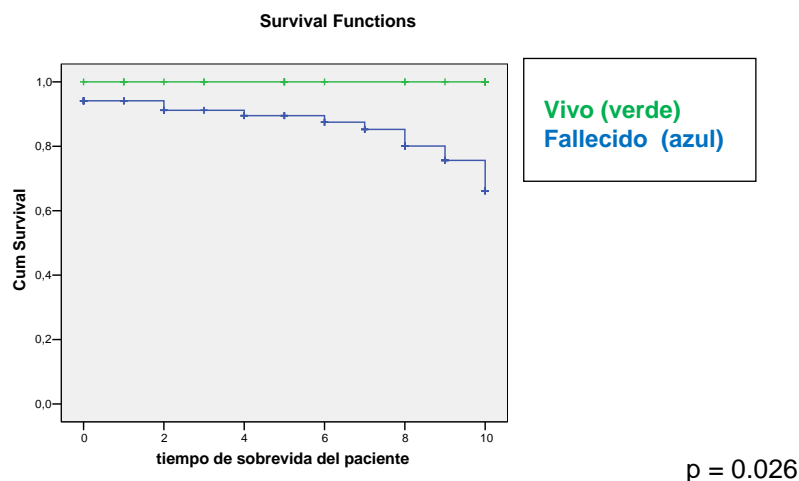


Gráfico 4. Supervivencia de los pacientes trasplantados renales según tipo de donante. CIMEQ 2005-2015.

Estos resultados fueron superiores a los del estudio del profesor Valdivia, donde la supervivencia general de los pacientes trasplantados renales fue de 82.7 % al año, 78.3 % a los tres años y 73.4 % a los cinco años, con una media de supervivencia de 4.5 años en todo el período estudiado (IC: 4.04-5.06).

La supervivencia del implante con DF fue de 53,9%, 43,3%, 43,3 % y 34,5% al primero, tercero, al quinto y a los diez años respectivamente, mientras que los trasplantados renales con DV tuvieron una supervivencia superior a la observada en los trasplantes con DF (91,3%, 91,3%, 91,3%, 71,8% al año, a los tres años, a los cinco años y a los diez años respectivamente (p = 0.001). (Gráfico 5.)

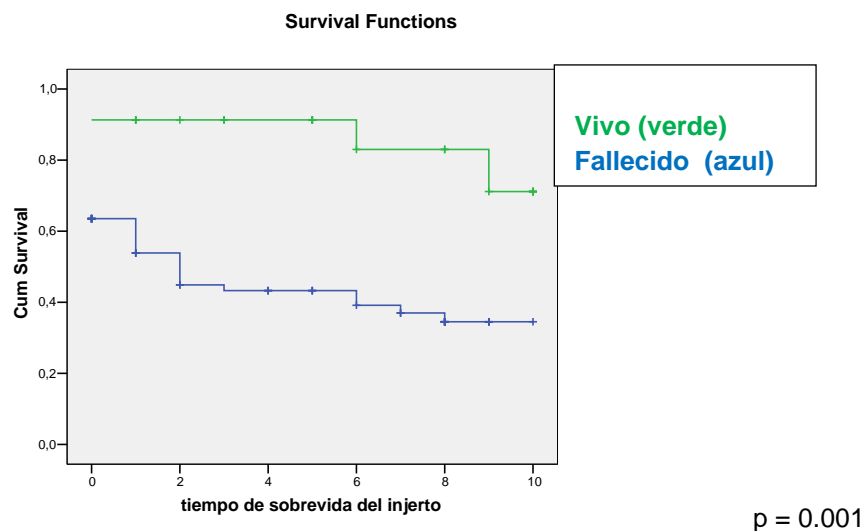


Gráfico 5. Supervivencia del implante en los pacientes trasplantados renales según tipo de donante. CIMEQ 2005-2015.

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

Los resultados de supervivencia del implante a los 10 años son superiores en el DV con respecto al fallecido (71,8 % vs. 34,5 %). Investigaciones realizadas reportan además una mayor vida media del TR de DV, de 12- 14 años y en los casos de compatibilidad HLA idéntica se ha reportado una supervivencia del implante de hasta 24 años.

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

La supervivencia de los pacientes que se trasplantaron que comenzaron tratamiento dialítico previo fue de 88,2% durante todo el periodo estudio, cifras inferior a la de los pacientes que no recibieron tratamiento dialítico previo al trasplante, en los que se observó un 96,7% de sobrevida al año, 93,9% a los tres años, 92,3% a los cinco años, 73,3% a los diez años. (p= 0.777)

(Gráfico 6)

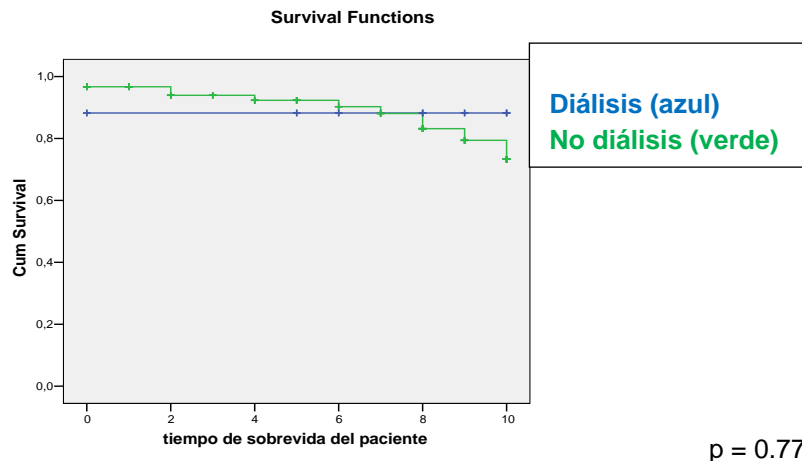


Gráfico 6. Supervivencia de los pacientes según tipo de etapa vinculada al proceder dialítico.

CIMEQ 2005-2015.

Resultados similares al estudio de Mikhalski y colaboradores donde el análisis de regresión de Cox de las variables con influencia en la supervivencia del implante proveniente de DV y de DF no arrojó ninguna estadística significativa como factor de riesgo para pérdida de injerto. Se ha ampliado la diferencia de supervivencia de acuerdo con el tipo de donante, siendo mejor en DV que en DF y que aún tenemos algunos puntos por afinar, se señala que el retraso en la función del injerto es un factor determinante en la supervivencia del injerto y probablemente en la aparición de rechazo agudo, tal y como han sugerido algunos especialistas. Otros factores que influyen en esta baja tasa de supervivencia son las infecciones y las hospitalizaciones. La supervivencia del implante en los pacientes trasplantados renales en etapa predialítica fue 64,7% al año, 58,8% a los tres años, 58,8% a los cinco años, y 51,5% a los diez años, superior que a los pacientes dialíticos que fue de 61,5% al año, 52,8%

a los tres años, 52,8% a los cinco años y de 38,5% a los diez años ($p=0.588$) (Gráfico 7).

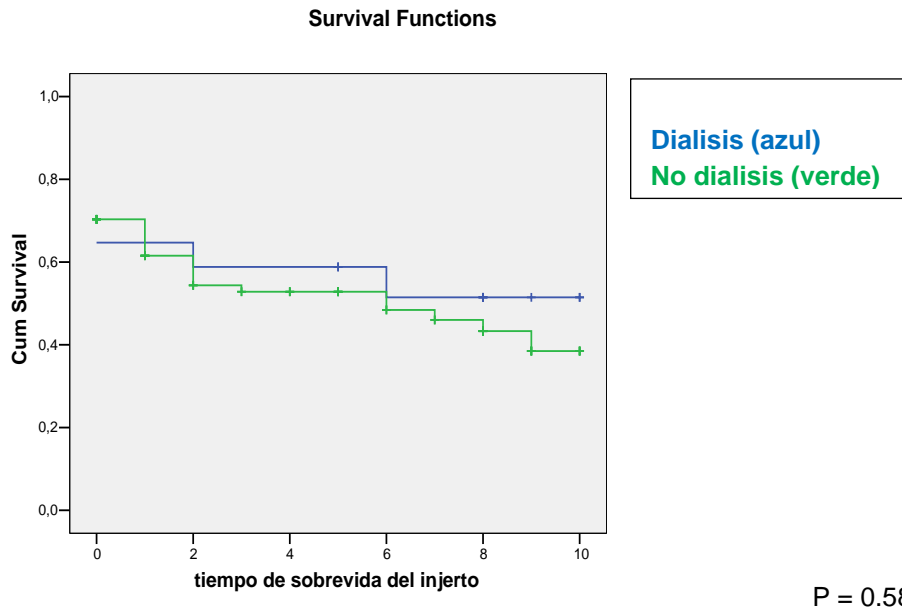


Gráfico 7. Supervivencia del implante en los pacientes según etapa vinculada al proceder dialítico. CIMEQ 2005-2015.

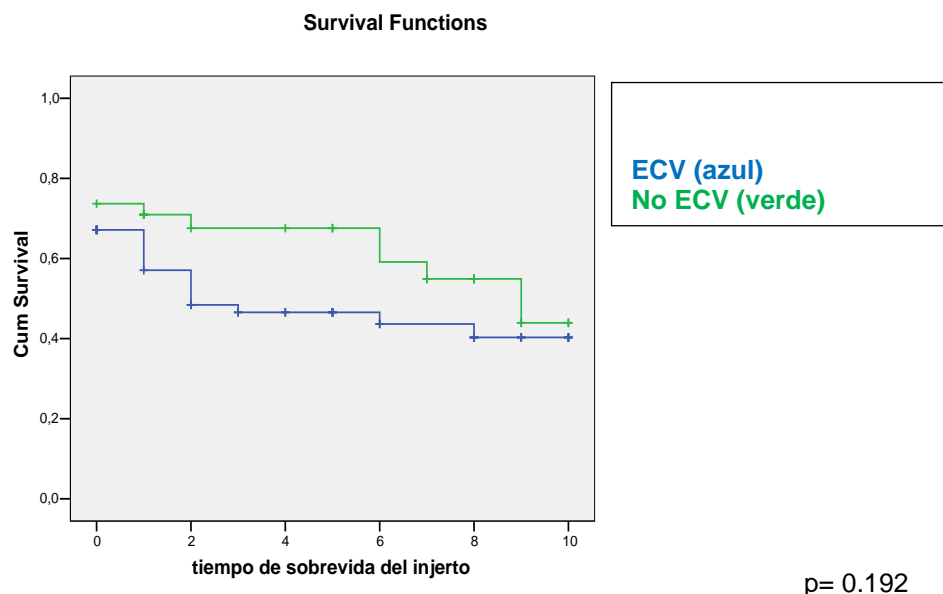
A pesar de los avances médicos en el campo de los trasplantes renales, es evidente la presencia de factores pronósticos que afectan la supervivencia del paciente y del injerto renal, entre los cuales se han considerado la edad, las enfermedades asociadas tales como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión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

Los pacientes con dislipidemia mostraron una supervivencia del implante superior a los pacientes que no la tenían aunque no de forma significativa. Estos resultados difieren de los reportes de la literatura donde se señala una asociación con las complicaciones cardiovasculares post trasplante y que son un factor de riesgo independiente para la

pérdida del implante. En nuestros pacientes se comportó con una epidemiología inversa. La dislipidemia es un factor pronóstico que aparece aproximadamente en 60% de los pacientes con trasplante renal y es un factor de riesgo independiente de la ECV en la población general.

Al comparar las curvas de supervivencia y los factores de riesgo de los pacientes trasplantados se encontró que la edad, la necrosis tubular aguda y los problemas vasculares presentaron diferencias estadísticamente significativas.

En los pacientes mayores de 60 años de edad se observó una supervivencia del implante al año de 33,3% y a los tres años, a los cinco años y a los diez años se mantuvo en 16,7%, mientras que en los menores de 60 años la sobrevida fue significativamente superior (64,0%, 56,5%, 56,5%, y 43,3% respectivamente) ($p = 0.045$). Esta diferencia es de esperar dado la mayor comorbilidad del paciente anciano, que por demás recibe órganos también mas añosos, lo que puede hacerlos recuperar más lentamente la función renal, asistir a una NTA y con ellos a otras innumerables complicaciones.



La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte en pacientes con injerto funcionando, la isquemia coronaria, insuficiencia cardiaca y la hipertrofia del

ventrículo izquierdo son las causas más comunes en estos pacientes, todos estos factores constituyen un mayor riesgo cardiovascular después del trasplante, requieren una atención para modificar nuevos factores de riesgo con una evaluación cuidadosa, nuevos riesgos por el propio tratamiento y nuevas comorbilidades.

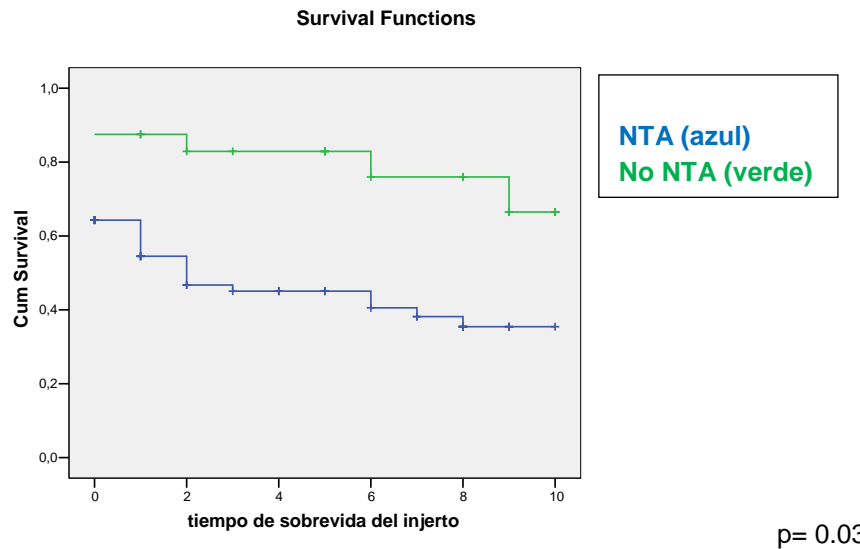


Gráfico 10. Supervivencia del implante en los pacientes trasplantados renales según presencia de NTA. CIMEQ 2005-2015.

En los pacientes con NTA se observó una supervivencia el implante al año de 54,5%, a los tres años 45,0%, de 45,0% a los cinco años y de 35,4% a los diez años, mientras que en los que no presentaron NTA la supervivencia fue significativamente superior (87,5%, 82,9%, 82,9% y 66,5% respectivamente).

En el postrasplante inmediato es frecuente la presencia de necrosis tubular aguda fundamentalmente en los DF (20 a 25%), esto lleva a una disfunción temprana del injerto en los primeros días postrasplante siendo infrecuente en el DV, aunque factores técnicos y otros eventos después del trasplante causan esta disfunción siendo resultado de la post isquemia. La hipovolemia en el donante, la hipotensión, la isquemia fría prolongada son las causas más frecuentes. Está asociado a una reducción en la supervivencia como observamos en nuestro resultado.

Los pacientes trasplantados renales que presentaron problemas vasculares, del implante tuvieron una supervivencia del implante de 0% durante todo el período de estudio, mientras que los pacientes que no tuvieron dicho problema presentaron una supervivencia al año de 65,8%, a los tres años 57,2%, de 57,2% a los cinco años y de 43,9% a los diez años. (p =0.001).

Los pacientes con problemas vasculares presentaron menor supervivencia en todo el período analizado que aquellos sin problemas vasculares, lo que resultó altamente significativo. Estos problemas influyeron fundamentalmente en el post trasplante inmediato, relacionados con trombosis vasculares, con una gran repercusión en la supervivencia del paciente. La trombosis arterial es una complicación poco frecuente y se han asociado varios factores tales como: riñón derecho, historia de trombosis venosa, nefropatía diabética en el receptor, problemas técnicos (torsión de vasos, estenosis de la anastomosis, despegamiento de placas de ateromas, entre otros), estado hemodinámico perioperatorio (hipotensión grave). Cuando no se detecte ningún factor técnico que pueda explicar la presencia de trombosis vascular, el paciente debe ser sometido a un estudio para descartar alguna enfermedad trombofilia.

Tabla 4. Supervivencia del implante renal. Resultados del modelo de regresión de Cox. CIMEQ 2005-2015.

Factor de riesgo	Exp. (β)	IC 95%	P
Necrosis tubular aguda	1,395	0,437-4,455	0,03
Problemas vasculares	3,560	1,426-8,886	<0.01

Modelo de regresión de Cox. Evolución durante 10 años

Al comparar las curvas de supervivencia y los factores de riesgo de los pacientes con trasplante renal se encontró que la edad, la necrosis tubular aguda y los problemas vasculares presentaron diferencias estadísticamente significativas. En los pacientes mayores de 60 años de edad se observó una supervivencia al año de 33,3% y a los tres años, a los cinco años y a los diez años se mantuvo en 16,7%, mientras que en los

menores de 60 años la sobrevida fue significativamente superior (64,0%, 56,5%, 56,5%, y 43,3% respectivamente) ($p = 0.045$).

En los pacientes con NTA se observó una supervivencia al año de 54,5%, a los tres años 45,0%, de 45,0% a los cinco años y de 35,4% a los diez años, mientras que en los que no presentaron NTA la sobrevida fue significativamente superior (87,5%, 82,9%, 82,9% y 66,5% respectivamente) ($p = 0.03$).

Los pacientes trasplantados renales que presentaron problemas vasculares, tuvieron una supervivencia de 0% durante todo el período de estudio, mientras que los pacientes que no tuvieron dicho problema presentaron una sobrevida al año de 65,8%, a los tres años 57,2%, de 57,2% a los cinco años y de 43,9% a los diez años. ($p = 0.001$).

Los pacientes mayores de 60 años mostraron una menor supervivencia con relación a los menores de esa edad. Estas diferencias no resultaron significativas, ($p = 0,135$). Lo cual pudiera relacionarse con el reducido número de pacientes trasplantados con esta edad. La edad ha sido considerada como un factor pronóstico adverso para la supervivencia del paciente con trasplante renal. Algunos estudios han demostrado una menor supervivencia del injerto en los receptores añosos. La muerte del paciente constituyó la principal causa de pérdida del injerto, coincidiendo con reportes de la literatura.

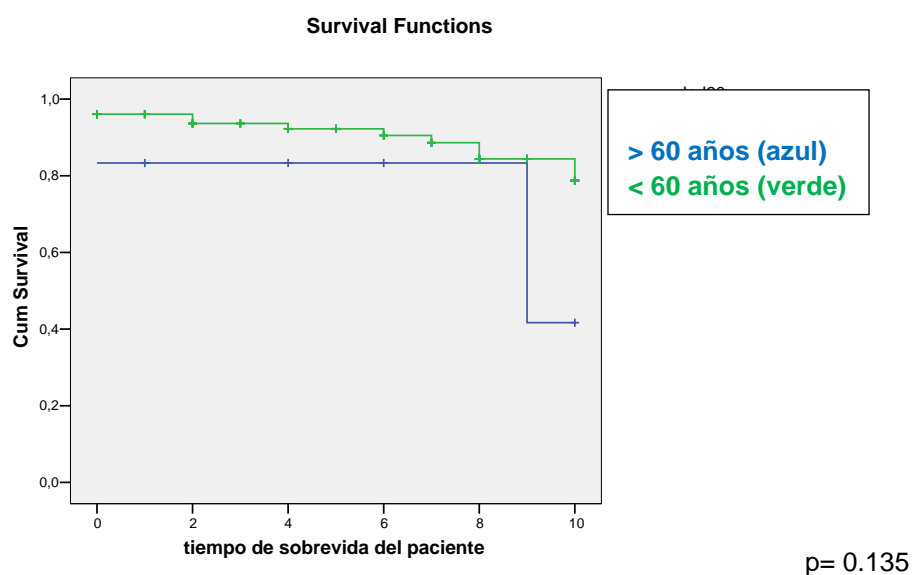


Gráfico 12. Supervivencia de los pacientes trasplantados renales según edad de los pacientes.
CIMEQ 2005-2015.

El promedio de edad del trasplante renal con DF fue superior al DV. Lo anterior pudiera estar relacionado con las características de los pacientes que se dializan en nuestros centros, al menor número de pacientes con ERCA mayores de 60 años. La tendencia debe ser el incremento del promedio de edad para receptores de trasplante renal como lo reportado por países desarrollados.

El envejecimiento de la población ha tenido un efecto importante en la prevalencia de las nefropatías. Los pacientes añosos tienen una mayor morbilidad y mortalidad por presentar las complicaciones propias de la enfermedad que la origina, así como más eventos cardiovasculares, que pueden provocar la muerte antes de iniciar el tratamiento dialítico o recibir un TR.

En el estudio del profesor Valdivia y colaboradores del CIMEQ se señala que los pacientes que presentaban HTA mostraron una menor supervivencia en el trasplante, resultados que son similares a los de esta investigación, se conoce que el efecto de la

HTA en los pacientes trasplantados ha sido planteado en diferentes estudios, como el de Opelz y colaboradores señalan que la HTA es un factor negativo en la supervivencia de los pacientes y no solo asociado a la mortalidad del trasplantado, sino también a la supervivencia del implante. El control de la HTA pudiera disminuir el riesgo cardiovascular del paciente trasplantado.

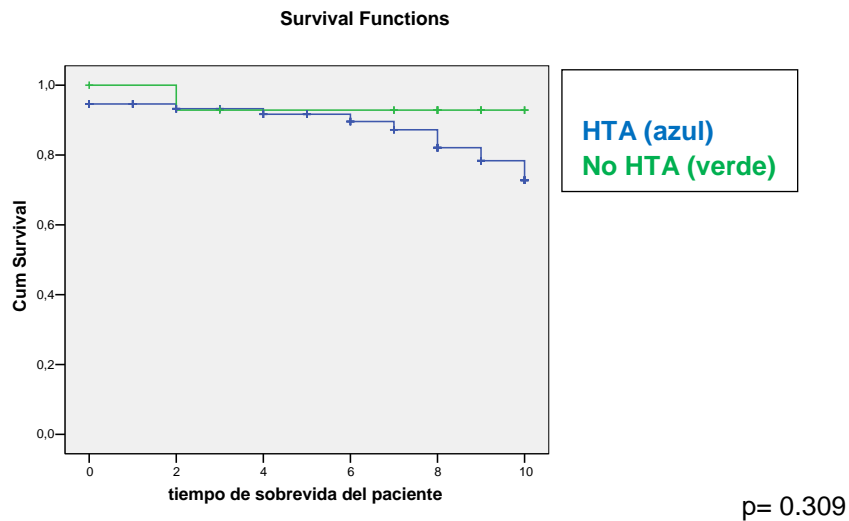
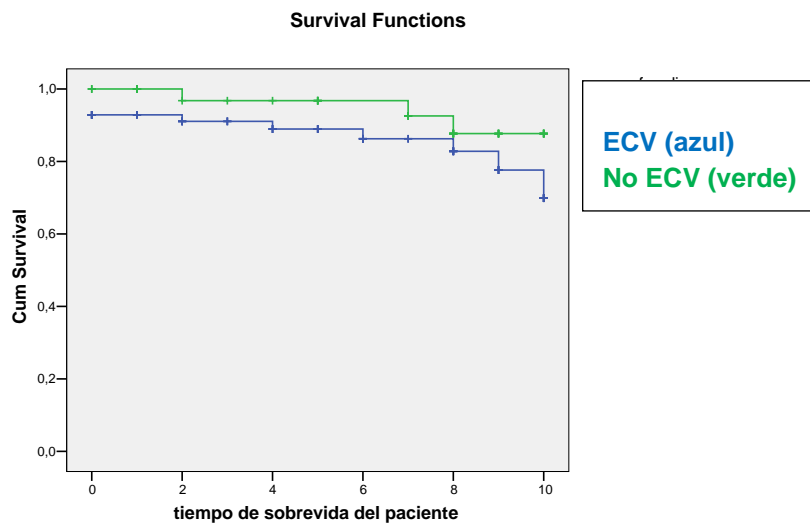


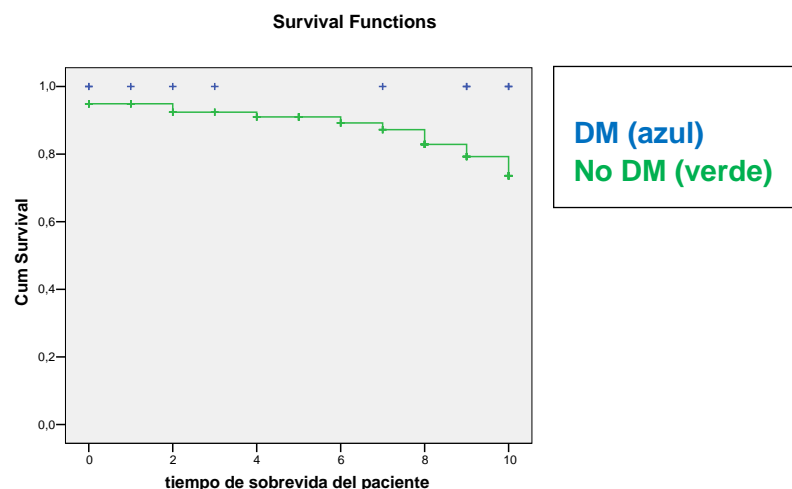
Gráfico 13. Supervivencia de los pacientes trasplantados renales según presencia de hipertensión arterial. CIMEQ 2005-2015.



p= 0.180

Gráfico 14. Supervivencia de los pacientes trasplantados renales según presencia de enfermedad cardiovascular. CIMEQ 2005-2015.

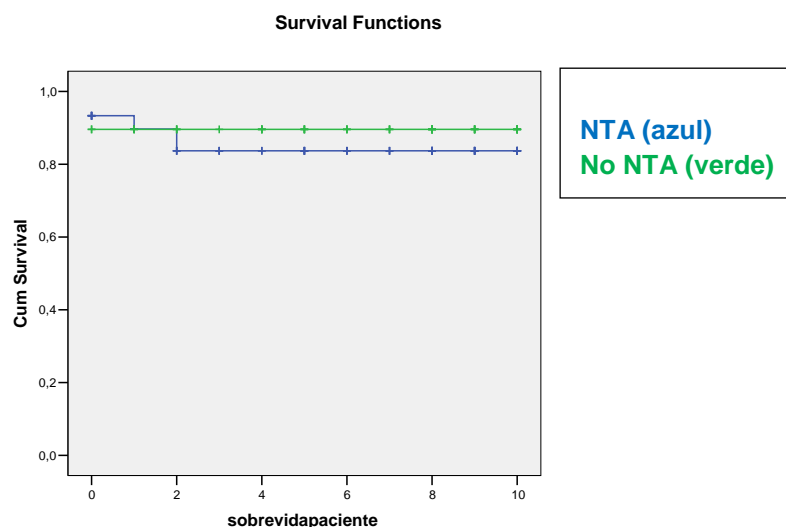
Con relación a los factores pronósticos que afectan la supervivencia, los pacientes trasplantados renales con cardiopatía en esta serie mostraron una supervivencia del paciente y del implante mucho menor que aquellos sin cardiopatía, resultados similares a los del profesor Valdivia. Se reporta que la ECV y las infecciones son las principales causas de muerte después del trasplante renal. En estos enfermos, la mortalidad cardiovascular ha constituido en los últimos años la primera causa de muerte, por delante de las infecciones y de los procesos neoplásicos. El incremento en la incidencia de mortalidad cardiovascular ha sido muy marcado en los últimos años, y existen tres razones fundamentales para justificarlo; un cambio en cuanto al edad y el sexo en las características del donante y del receptor renal; un descenso muy significativo en la mortalidad en el postrasplante inmediato, y una elevada prevalencia de factores pronósticos de índole cardiovascular en el postrasplante renal a largo plazo. La literatura señala que es de vital importancia el conocimiento de los antecedentes cardiovasculares de los pacientes, pues los autores señalan que la enfermedad cardiovascular causó aproximadamente entre un 33 % y 37% de las muertes y un 30% fueron atribuidas al infarto agudo de miocardio.



p= 0.217

Gráfico 15. Supervivencia de los pacientes trasplantados renales según presencia de DM.
CIMEQ 2005-2015.

Iseki y colaboradores plantean que la DM se asocia a un riesgo considerablemente aumentado de ECV; el riesgo es dos a cuatro veces mayor en hombres que en mujeres, comparados con las personas no diabéticas. Este exceso de riesgo no está totalmente explicado; menos de la mitad del mismo puede atribuirse a la mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos, como por ejemplo la dislipidemia y la hipertensión. En un estudio realizado por Rocco y colaboradores que incluía a 95,000 personas, se confirmó la asociación de DM y complicaciones cardiovasculares.



p= 0.014

Gráfico 16. Supervivencia de los pacientes trasplantados renales según presencia de NTA.
CIMEQ 2005-2015.

En este estudio la necrosis tubular aguda fue un factor que influyó estadísticamente en la supervivencia del paciente, quizás esto esté influenciado por las altas frecuencias que se presentó la misma en el grupo de pacientes estudiados y al compararlo con el resto de los factores de riesgos es de señalar que pudo estar afectado por el resto de las enfermedades asociadas.

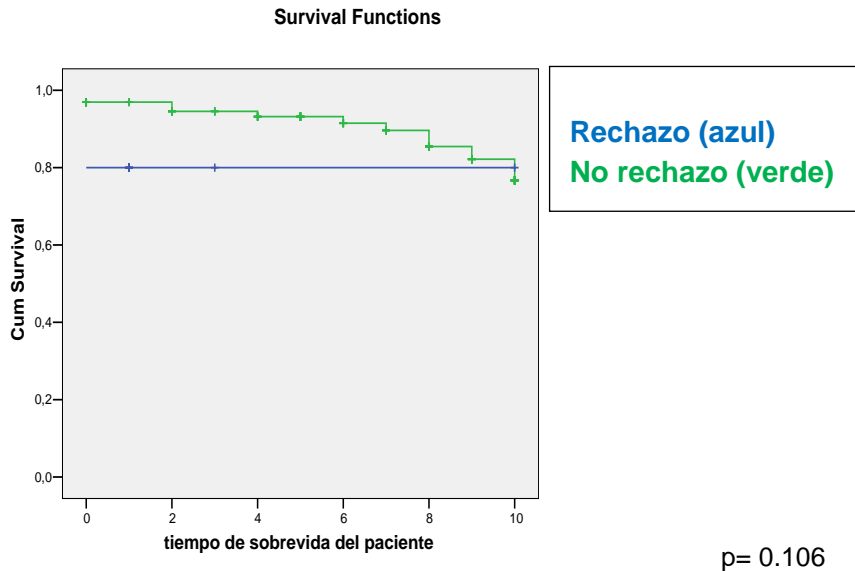
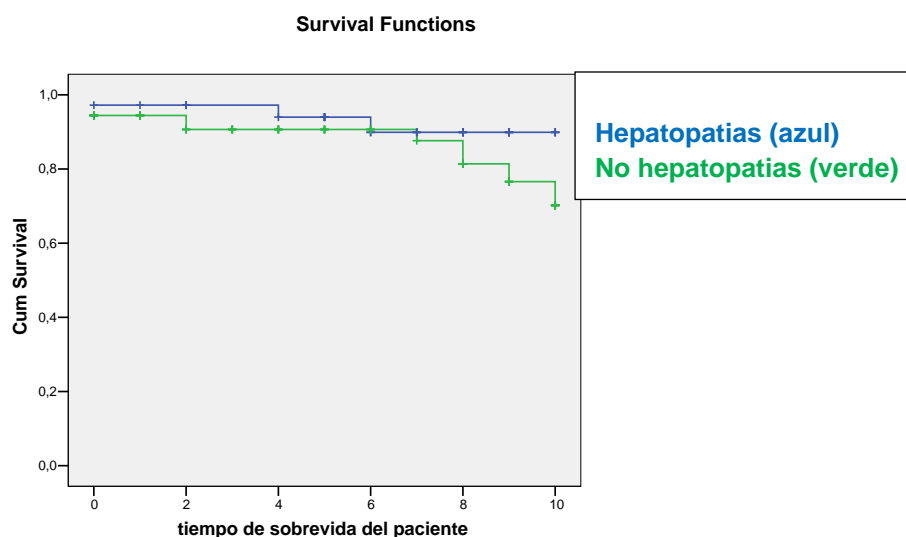


Gráfico 17. Supervivencia de los pacientes trasplantados renales según presencia de rechazo agudo. CIMEQ 2005-2015.

Los pacientes que no presentaron rechazo muestran una mejor supervivencia aunque no de forma significativa. El rechazo agudo se presenta con una reducción de la función renal, pero incluso puede ocurrir sin modificarla, un proceso denominado rechazo subclínico; por lo que algunos centros realizan biopsia de protocolo para evaluar el mismo. Los nuevos agentes inmunosupresores han reducido el número de rechazo en el primer año a 20% o menos y disminuyen la supervivencia del injerto, aunque el rechazo puede ser reversible, es un factor predictivo de la supervivencia del injerto. Los pacientes que no experimentan rechazo agudo muestran una supervivencia de dos a tres veces mayor.



p= 0.249

Gráfico 18. Supervivencia de los pacientes trasplantados renales según presencia de hepatopatía. CIMEQ 2005-2015.

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

Mortalidad en los pacientes trasplantados

Dentro de las causas de mortalidad de los pacientes trasplantados la enfermedad cardiovascular ocupó el primer lugar, presente en el 42,8%, seguido de las infecciones en un 35,7% y el sangrado activo en un 21,5%. Es de destacar que el 100% de los fallecidos correspondieron a pacientes que recibieron el trasplante renal con DF.

Este estudio muestra que la mayor causa de mortalidad en los pacientes trasplantados fueron la ECV y las infecciones, lo cual coincide con las investigaciones realizadas. Los pacientes trasplantados constituyen un grupo con especial predisposición a las infecciones debido a su inmunocompromiso, la inmunosupresión medicamentosa utilizada en todas las etapas del trasplante afecta predominantemente al sistema inmunológico celular y especialmente a la función linfocitaria, siendo el factor específico que más contribuye al riesgo de infecciones .

Por otra parte la hipertensión arterial es común en los pacientes trasplantados con un 50 - 80% en receptores adultos, la morbilidad y mortalidad cardiovascular se muestra como una importante consecuencia del inadecuado control de la hipertensión.

La enfermedad cardiovascular y las infecciones representan un problema de salud muy serio en el paciente trasplantado. Identificar precozmente los factores de riesgo constituiría un aspecto importante para la prevención de complicaciones y mejoraría la evolución de estos pacientes.

Referencias Bibliográficas:

- 1- Herrera Raúl. Enfermedad Renal Crónica: enfoque sistémico epidemiológico-clínico e intersectorial. En: Alfonso: Nefrología. Editorial Ciencias Médicas, pp. 102-128. La Habana 2016. ISBN: 978-959-212-999-3.

- 2- Herrera Raúl. Enfermedad Renal Crónica: enfoque sistémico epidemiológico-clínico e intersectorial. En: Alfonzo: Nefrología. Editorial Ciencias Médicas, pp. 102-128. La Habana 2016. ISBN: 978-959-212-999-3.
- 3- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Aten Primaria [Internet]. 2014 [citado 10 Mar 2017]; 46(9): [aprox. 30 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect>
- 4- Pérez Oliva J. Nefrología en la tercera edad: nefrogerontología. En: Alfonzo: Nefrología. Editorial Ciencias Médicas, pp 273-283. La Habana 2016. ISBN: 978-959-212-999-3.
- 5- Dávila FA, Pareja MJ, Rodríguez ES, Fajardo WR, Luna RD, y Flórez KV. Análisis de supervivencia del trasplante renal (cohorte retrospectiva). Urol Colomb. 2017;26(1):12-16
- 6- Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Treto Ramírez J, Fernández Maderos I. Supervivencia en pacientes con trasplante renal. Factores pronósticos. InvestMedicoquir 2013;5(2):253-275. ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162.
- 7- Stegall MD, Gaston RS, Cosio FG, Matas A. Through a glassdarkly: Seeking clarity in preventing late kidney transplantfailure. J Am Soc Nephrol. 2015; 26:20–9.
- 8- Ekberg H, Johansson ME. Challenges and considerations in diagnosing the kidney disease in deteriorating graft function. Transpl Int 2012;25(11):1119-28.
- 9- Hernández D, Pérez G, Marrero D, Porrini E, Rufino M, González- Posada JM, et al. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. Transplantation 2012;93:297-303.
- 10-Sola R, Guirado L, Lopez-Navidad A, Bonfill X, Diaz JM, Puig T, et al. Is it appropriate to implant kidneys from elderly donors in young recipients? Transplantation 2010; 90:286-91.
- 11-Textor S, Nyberg S. Recipient and donor age in deceased donor transplantation: how should older donor kidneys be allocated? Transplantation 2010; 90:246-7.
- 12-Terasaki PI. Cold ischemia time—time to rethink the risk for kidneys. Am J Transplant 2011; 11:2551-2.

- 13-Dikdan GS, Mora-Esteves C, Koneru B. Review of randomized clinical trials of donor management and organ preservation in deceased donors: opportunities and issues. *Transplantation* 2012; 94:425-41.
- 14-Luna E, Hernández AA, Ramos Verde A, González Roncero FM, Aguera M, Franco Esteve A, et al. Marcadores de supervivencia del donante y del receptor. *Nefrología Sup Ext* 2015; 6(2):37-67.
- 15-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Herrera M, Molina S, Parodis Y, et al. Trasplante renal en Cuba. *Rev Cubana Med* 2005; 44(1-2): 1-5.
- 16-
- 17-López V, Cabello M, Ruiz-Esteban P, Sola E, Gutierrez C, Jironda C, Burgos D, Gonzalez-Molina M, Hernandez D: Impact of Early Low-Grade Proteinuria and Allograft Dysfunction on Survival in Expanded Criteria Donor Kidney Transplant Recipients. *Transplantation proceedings* 2015, 47(9):2611-2614.
- 18-Sorensen VR, Heaf J, Wehberg S, Sorensen SS: Survival Benefit in Renal Transplantation Despite High Comorbidity. *Transplantation* 2016, 100(10):2160-2167.
- 19-Perez-Saez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J, Catalan Renal Registry C: Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged ≥ 75 Years: A Time-Dependent Analysis. *American journal of transplantation* 2016, 16(9):2724-2733.
- 20-Herrera R, Mármol A. Factores no inmunológicos en la disfunción crónica del injerto. *TranspProc. USA*, Vol 31, No. 7, 2967. 1999.
- 21-Kantarovich F, Kreis H, Carbajal R y Mármol A. Evaluación clínica de factores predictivos tempranos para el TR. *Transp Proc.* 33, 1192-1193 (2001).
- 22-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC y Alfonso J. Extracción e implante renal en Cuba, 1994-2001. *Nefrología Latinoamericana*, Vol 9, No. 1, marzo 2002: 372.
- 23-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Trasplante Renal en Cuba. 2005. *Revista Cubana de Medicina*. Vol. 44, N 1-2.
- 24-Mármol A, Valdivia J y Enamorado A. Factores de riesgo de supervivencia en pacientes con ERC y métodos sustitutivos. Libro. *Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de*

renoprotección. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela 2018. pp. 47-71. ISBN: 978-959-7243-49-6.

25-Mármol Alexander, Enamorado Antonio, Hidalgo Olga, Gutiérrez Francisco, Leyva Cristian, Borroto Gerardo, Valdivia Julio, Florín Jose, Hernández Milagros, Curbelo Leonardo, Matos Andres, Serra Julio. Chang Arturo. Trasplante renal con donante cadáver, 2015-2018, Cuba. Rev Mexicana de Tx 2019; 8 (supl 1). S 171. ISSN: 2007-6800. www.medigraphic.org.mx

INFLUENCIA DEL SEXO EN LA SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE RENAL. EMBARAZO EN PACIENTES TRASPLANTADAS.

Alexander Mármol Sóñora, Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Francisco Gutiérrez García, Silvia Fernández-Vega García, Cristian Leyva De la Torre, Lianet Noa Fernández, Julio Valdivia Arencibia, Jorge Pablo Alfonzo Guerra, Charles Magrans Buch.

Introducción

Desde el clásico reporte de Paul Terasaki en la década del 90, de un metaanálisis de 43 341 trasplantes renales, se evidenció una diferencia respecto al sexo, entre donante y receptor. Algo que se relacionó desde los inicios, en la teoría del aporte nefronal. Así por ejemplo la mejor combinación, en términos de supervivencias, eran los trasplantes de mujeres con riñones de donantes masculinos. En ese mismo trabajo, resaltan muchas otras variables con mayor significación e importancia, sin dudas. Dígase, dentro de las variables inmunológicas, la compatibilidad HLA, el % de anticuerpos pretrasplante (incluso el cuantitativo, en aquella época de técnicas serológicas y/o de microlinfocitotoxicidad), la incidencia del rechazo agudo y el número de crisis por paciente, la isquemia fría, la infección por citomegalovirus, y el número de transfusiones (algo que era frecuente por aquella época).

En el año 2000, el grupo del Hospital Necker de Paris, reporta también entre los factores que determinan una mejor expectativa de supervivencia y/o de función renal postrasplante, en casi mil trasplantados, al sexo de donante y receptor. Mejores resultados en mujeres que reciben injertos de hombres. También en este estudio se estaba valorando en importancia por su significación, por detrás de la compatibilidad HLA, la isquemia fría, el número de transfusiones y el % de anticuerpos anti HLA. No obstante, al ser la combinación sexo entre donante y receptor, algo a tenerse en cuenta, y marcar ciertas diferencias, es evidente que la teoría del aporte de masa nefronal, debe ser tenido en cuenta.

En nuestro programa no se valora como una variable de asignación, dicha relación entre donante y receptor, para sexo. El motivo es que, para 11 millones de habitantes, y una lista de receptores candidatos a trasplante relativamente pequeña (entre 300 a 400), no tendría valor. Por contrario, los grandes programas y listas amplias de receptores, sí son tenidos en cuenta. Se le asignan puntos a favor, para la compatibilidad de sexo (los hombres mejor reciban de hombres v/s mujeres). Por supuesto que, en esos programas, la puntuación que lleva la compatibilidad de sexo entre donante y receptor, estará muy por debajo de lo que se asigna a la mayor compatibilidad inmunológica HLA, al % de anticuerpos, a la edad y a las diferencias de peso.

Pudiera pensarse que esto es importante en el trasplante de donante fallecido (DF), debido a que, con la isquemia fría con la que son realizados, más el síndrome isquemia reperfusión y la apoptosis de las células, el aporte nefronal que recibe un individuo, es menos del 50 % de la masa nefronal necesaria, conllevando a una mayor probabilidad de nefropatía crónica por la suma de este y otros múltiples factores, cuando el hombre recibe órganos de mujeres.

Pero en el mismo estudio de Terasaki, se demuestra que también esto es así de importante para el trasplante de DV (DV). Las curvas de supervivencias son mejores, por ejemplo cuando el donante es el esposo y no la mujer, algo relacionado con el aporte nefronal, como se mencionó anteriormente. Los resultados son mejores para mujeres que nunca habían estado embarazadas al compararlas con las que habían tenido al menos un embarazo.

¿Cómo se comporta en Cuba esta relación entre el sexo del donante y el receptor? ¿Tendrá igual relación?

No existen estudios multicentros que puedan orientarnos hacia esta interrogante. De hecho, desde que comenzó la selección nacional de la pareja donante-receptor, computarizadamente y bajo un algoritmo de selección consensuado en el año 1988, nunca se ha tenido en cuenta esta variable, ni tampoco se ha sugerido. El consenso

nacional siempre ha sido, que nuestras listas de receptores que tributa a nueve centros trasplantadores, es tan pequeña, que si además de tenerse en cuenta, el mejor grado de compatibilidad HLA, el % de anticuerpos anti HLA, y la compatibilidad de edad y peso, sería ilógico asumir esta variable (correlación por sexo). El fundamento teórico también se ha esbozado en párrafos anteriores. No sería lógico en nuestro medio, asumir en algoritmos de selección, variables que son tenidas en cuenta, con mucha menor significación que las otras, en listas de candidatos a TR, por demás muy pequeñas, al ser comparadas con esos programas de países desarrollados. Aunque tiene su fundamento teórico, más de la mitad de los metaanálisis de países desarrollados, no tienen en cuenta esta relación respecto al sexo, y más bien los reportes de significación han sido hallazgos.

Sin embargo, y contrariamente a estos reportes que hemos hecho referencia, un estudio realizado en el Instituto de Nefrología, muestran supervivencias a corto y mediano plazo (1 y 5 años) mejores para hombres v/s mujeres, 67.0 % v/s 60.10 % y 43.3 % v/s 41.3 % respectivamente. Para los 10 años, se hace mayor la diferencia de supervivencias, así por ejemplo para el hombre v/s la mujer es de 29.3 % v/s 24.3 % y a los 15 años de 22.3 % v/s 16.4 % respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias significativas ($p=0.74$), siendo la vida media del injerto de 5.62 años en los hombres y 3.9 años en la mujer.

El estudio no tuvo en cuenta el sexo del donante, por lo que cuando se afirma que los hombres tuvieron mejor supervivencia, no se conoce si los donantes fueron, por ejemplo, mayormente del sexo masculino, ya que la inmensa mayoría de autores, refieren menor sobrevida del sexo masculino cuando reciben órganos de mujeres. Recordar que la donación en Cuba, es a expensas de hombres, en una proporción de 60 a 65 % v/s 35 a 40 % de mujeres. Puede que también estos hombres trasplantados hayan recibido, por ley de probabilidad, más órganos de donantes masculinos. De ser así, y además de haber sido un análisis univariado, pierde significación.

Como hipótesis o tratando de correlacionar la menor sobrevida de las mujeres, pensamos que pudiera estar en relación a la causa de la enfermedad renal crónica. En

esta serie y otros reportes realizados por el mismo Instituto, se ha observado muchas enfermedades glomerulares en mujeres v/s hombres, además que se han reportado también una incidencia importante de recidiva de la misma. En otras palabras, las glomerulopatías en los pacientes incluidos en nuestros programas, son causas de una menor supervivencia y de la vida media de los injertos, por probables recidivas de las mismas. Decimos probable, porque en la mayor parte de los pacientes que entran en listas de espera a trasplante y que su causa de ERC es una glomerulopatía, este diagnóstico es más bien clínico y no tiene de base un estudio histológico. Por tanto, el hecho de encontrar una glomerulopatía posterior al trasplante, no permite definir que sea “de novo” o una recidiva. De todas formas, esos casos se han correlacionado con una menor supervivencia del injerto y con una mayor reentrada a métodos dialíticos.

Una serie publicada, de 102 trasplantes con DV, pudo evidenciar que para el caso de los trasplantados cuya causa de ERC era la glomerulopatía, predominaban en receptores del sexo femenino. En estos casos, se pudo observar, mayor porcentaje de pacientes que perdieron la función por una glomerulopatía. Como no se tenían estudios histológicos previos, no se pudo llegar a concluir que fuera una recidiva de un tipo histológico específico. No así en los escasos pacientes que fueron trasplantados con un diagnóstico de glomeruloesclerosis segmentaria y focal, para los cuales, la vida media del injerto fue de tan solo, de 33 meses.

Los hombres, tuvieron como causa preponderante de ERC, a la nefropatía vascular y las nefropatías secundarias a la enfermedad litiásica. Al ser estas las principales causas de ERC en el hombre, pudiéramos inferir que la vida media del injerto no debe guardar mucha relación con las recidivas de enfermedades glomerulares, por demás en una población que reportó menos casos por este motivo.

Nótese esta pequeña diferencia de supervivencia respecto al sexo, en una cohorte de más de 500 trasplantes en prácticamente 20 años, seguidos todos durante un mínimo de ocho años.

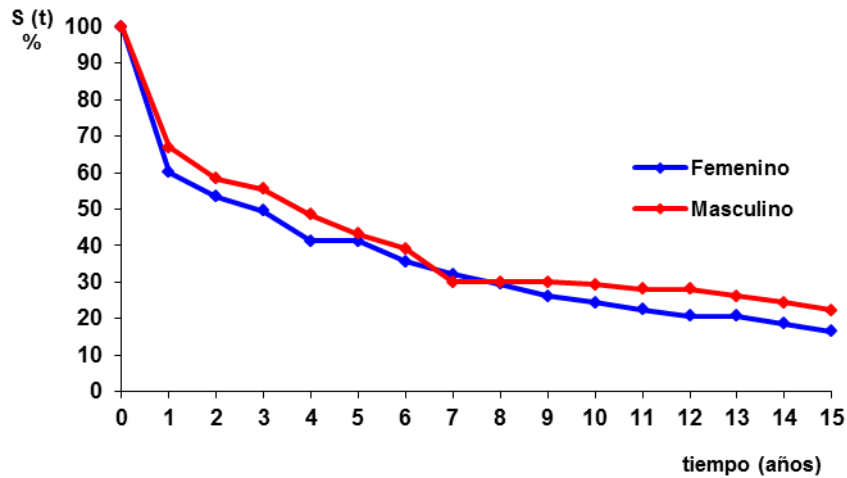


Gráfico 1. Supervivencia del trasplante renal de DF según sexo.

En el caso de los TR con DV, se comparan mujeres v/s hombres, en igual período de tiempo. Los hombres mostraron también mejor supervivencia a 1, 5 y 10 años, para 93.9 %, 71.1 % y 52.6 % respectivamente v/s mujeres 68.0 %, 59.3 % y 44.6 %. Sin embargo a los 15 años se invirtió la diferencia, a favor de las mujeres en relación con los hombres (34.7 % v/s 17.7 %). No obstante a estas diferencias, tampoco este análisis tuvo una significación estadística ($p=0.16$ y vida media de 11.24 años en hombres y 9.98 años en mujeres).

La explicación de las diferencias también podría estar dada viene dada por la proporción de glomerulopatías en mujeres v/s hombres y más aun en los que reciben trasplantes renales con DV, al ser la población siendo población de receptores mucho más joven, al compararla con la de DF, las recidivas de glomerulopatías son mayores y es al sexo femenino, al que corresponden más pacientes glomerulopatas, como ya fue explicado anteriormente. Estas diferencias de supervivencias en donantes vivos se pueden observar en el siguiente gráfico.

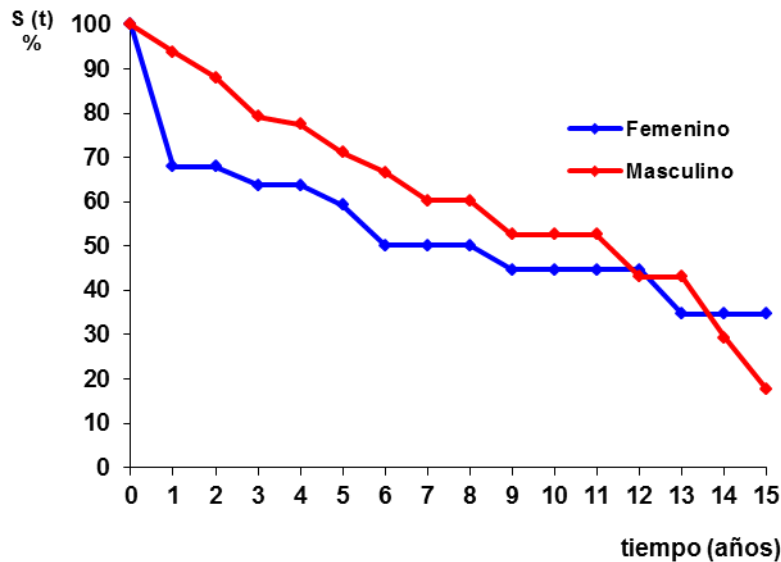


Gráfico 2. Supervivencia del trasplante renal de DV según sexo.

Adentrándonos en las diferencias de supervivencia entre las mujeres, acorde a si recibieron trasplantes DF v/s DV, nótese en el Gráfico 3 como es superior para las que reciben injertos con DV, tanto al año, como a los cinco, 10 y 15 años post trasplante. Este análisis muestra una $p=0.00$ y diferencia la vida media de DV en 12.55 años y del fallecido en 4.90 años, prácticamente el doble para las mujeres que recibieron un riñón de DV que aquellas que reciben un DF.

La explicación a este fenómeno radica en que en reglas generales, al comparar resultados y supervivencias entre el tipo de donante, sea vivo o fallecido, es superior para los vivos, y sobre todo en los trasplantes de ese período ya que se hacían con mayor compatibilidad, mínimo con un haplotipo en el sistema HLA. Por otra parte, el receptor de DV tiene mucho menos comorbilidades, y una mayor proporción de pacientes recibe el injerto de forma precoz o anticipada, y por tanto sin haber heredado sus inconvenientes biológicos. El otro factor, que hace que el trasplante con DV tenga mejor sobrevida, es la isquemia fría con la que se realiza. Por tanto, al comparar, tanto hombres como mujeres, respecto a si el donante es un fallecido o un vivo, huelga explicar que siempre la supervivencia es mejor para la segunda variante, el DV.

En el siguiente gráfico, se puede apreciar como las mujeres expresaron mejores curvas de supervivencia, cuando recibieron órganos de vivos.

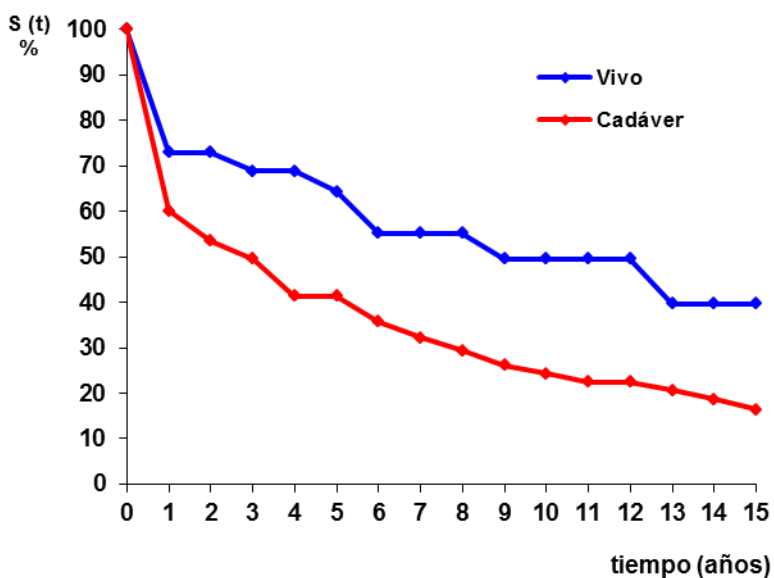


Gráfico 3. Supervivencia del trasplante renal de pacientes del sexo femenino según tipo de donante.

¿Tendría que ver el embarazo con la supervivencia del trasplante renal?

Primero que todo, es bueno comenzar planteando que el padecer una ERC o estar en métodos sustitutivos de dicha función, dígame diálisis o trasplante, no constituye una imposibilidad para un embarazo, siempre y cuando se valoren muy bien los posibles riesgos. Al comparar la fertilidad en mujeres en diálisis v/s trasplantadas, se hace evidente que el trasplante favorece restaurar la fertilidad perdida en la gran mayoría de las mujeres que tienen una y se encuentran en métodos dialíticos.

Desde hace años se vienen reportando embarazos en trasplantadas renales sin mayores complicaciones, de hecho, el primero ocurrió en el año 1958. No obstante, al ser tan escasos los reportes en el mundo, pudieran considerarse como casos aislados, sobre todo si se comparan con la población total femenina trasplantada. De hecho, por lo general los reportes hablan de pequeñas series, no son producto de estudios multicéntricos internacionales, lo que si se realiza para estudios por ejemplo de

compatibilidad, o diferenciando el trasplante con DF v/s DV. Más bien son series de casos de algún que otro hospital.

¿Cómo se ha comportado el embarazo en el trasplante renal en Cuba?

Al cierre del 2019, de 5,614 trasplantes realizados, el 36 % corresponde a féminas, es decir no sobrepasaban las 2,000. De ellas, tan solo 36 se reporta que hayan sobrepasado un embarazo de más de 10 semanas. Esto significa, que solo un 1,5 % de las mujeres trasplantadas, han tenido un embarazo en nuestro medio.

Tabla 1. Embarazos de más de 10 semanas, reportado por territorios del país, 1970-2020, Cuba.

Territorios	Embarazos
Santiago de Cuba	3
Holguín	2
Camagüey	2
V. Clara	1
La Habana	28
total	36

Los reportes de resultados en las últimas décadas, son relevantes para bien. Es un logro del Programa Materno Infantil de la medicina cubana en general y un motivo de satisfacción para la mujer y su familia.

Debe destacarse que se hace un análisis muy puntual de la paciente que desea un embarazo, lo que ha producido resultados muy satisfactorios.

Ahora bien: **¿Tiene el embarazo alguna peculiaridad en las pacientes trasplantadas?**

Si bien muchos autores consideran prácticamente de bajo riesgo un embarazo en una trasplantada, otros no lo consideran de igual modo. Se reporta una mayor incidencia de HTA y por consiguiente de crecimiento intrauterino retardado (CIUR), agravamiento de una proteinuria ya existente o aparición de la misma, abortos espontáneos, partos

prematuros, bajo peso al nacer, agravamiento de la anemia, infecciones del tracto urinario (ITU), deterioro de la función renal e incluso hasta los rechazos agudos (RA).

Una de las complicaciones más frecuentes es la ITU, por demás peligrosa en una paciente inmunocomprometida por las drogas antirechazo que debe tomar de por vida. Para el caso del RA, se dice que la mujer en este período está protegida contra él, toda una serie de adaptaciones hormonales e inmunológicas favorecen una protección por el no reconocimiento de moléculas HLA extrañas para el organismo en ese período.

No hay correlación entre el número de embarazos y el rechazo, pero sí entre el número de trasplantes renales y RA, el riesgo es mayor, por ejemplo, en las mujeres con segundos y terceros trasplantes que se embarazan, no así en el primero. Si el riesgo de RA en todo trasplantado es mayor mientras más injertos reciban, igual ocurre ante el embarazo.

Al comparar el tipo de donante (fallecido v/s vivo), se reportan muchos menos rechazos y menor pérdida de función del injerto en trasplantadas que hayan recibido un riñón de DV compatible para el HLA, sean haploidenticos o idénticos. Las incompatibilidades provocan mayor riesgo para el rechazo, pero no obstante, se dice que durante el embarazo la paciente se encuentra en “protección inmunológica” y más bien cuando aparece el rechazo es en el post parto, donde se reactivan los mecanismos inmunológicos para reconocer como extraños los antígenos HLA del riñón donado.

Guardan mucha relación con la presencia de RA en el postrasplante dos eventos: el grado de función renal con el cual comienza el embarazo y la presencia de proteinuria. Para las mujeres que inician el embarazo con una disfunción renal y filtrado glomerular por debajo de los 50 ml/minuto y proteinuria mayor de 0.5 gr en 24 horas, los riesgos son mayores para este evento inmunológico. Por esto se hace imprescindible la extrema rigurosidad efectuada para tomar tal decisión y alertar siempre a la mujer y su familia de los riesgos-beneficios del embarazo.

Otras complicaciones frecuentes en el embarazo son la HTA, la preclampsia, los abortos espontáneos, los partos prematuros, el retraso en el crecimiento intrauterino y

el bajo peso al nacer, la muerte neonatal, el agravamiento de la anemia, las infecciones urinarias, la proteinuria de novo o el agravamiento de la pre-existente, el deterioro de la función renal y el aumento de la necesidad de realizar cesáreas.

Por lo general se permite el parto fisiológico siempre y cuando no exista riesgo de lesionar el uréter o al propio riñón (que se encuentran en la fosa iliaca y no en su posición normal en el espacio retroperitoneal) motivado por las maniobras que muchas veces hay que realizar para favorecer el paso del feto por el canal del parto.

Se han descrito algunas indicaciones para lograr un embarazo y un parto exitoso en la paciente trasplantada y estas concretamente serían:

- Que haya transcurrido por lo menos un año desde la realización del trasplante y mejor aun que haya estado dos años con un buen estado de salud.
- , Que tenga un filtrado glomerular por encima de los 50 ml/minuto.
- No proteinuria mayor de 0.5 gr en 24 horas.
- Control de todos los factores de riesgo renales y cardiovasculares.
- No hábito de fumar
- Inmunosupresión en base a antimetabolitos y anticalcineurínicos, con o sin esteroides.

En el caso de los anticalcineurínicos, se debe vigilar muy bien la ventana terapéutica a través de su dosificación, debido a que la toxicidad conllevaría frecuentemente a un agravamiento de la HTA, a un crecimiento intrauterino retardado y a partos pretérminos.

De estar bajo tratamiento con ciclosporina o tacrolimus, está contraindicada la lactancia materna, por el riesgo de producir una inmunodepresión aun mayor en el recién nacido.

Aunque en el orden teórico se puedan predecir una incidencia mayor de malformaciones congénitas por el uso de anticalcineurínicos, no han sido evidenciadas en los reportes publicados. La incidencia no difiere entre mujeres trasplantadas o no.

Las mujeres trasplantadas con glomerulopatías crónicas, la presencia de HTA y de ERC previa al embarazo, empeoran el pronóstico. En las pacientes con síndrome nefrótico hay un aumento de los partos pretérmino y de la ocurrencia de recién nacidos con bajo peso. Resulta posible el incremento de la progresión de la nefropatía en las pacientes con glomerulonefritis membrano-proliferativa, nefropatía por IgA, en la glomeruloesclerosis segmentaria y focal y en los reflujos vésico-ureterales. En sentido general puede incrementarse la proteinuria y la hipoalbuminemia, incluso se habla de una correlación negativa entre la cuantía de la proteinuria y el peso fetal.

El riesgo e progresión de la ERC y/o nefropatía crónica del injerto, estará favorecido por la hiperdinamia glomerular y los principales factores de riesgo para la progresión serían la presencia de ERC, la proteinuria significativa y la HTA severa o incontrolable. La prevención de la progresión debe estar encaminada a lograr el control de la tensión arterial sin dañar al feto. No debe incrementarse la ingesta proteica, incluso valorar en algunos casos prescribir una reducción de estos alimentos.

Las ITU, frecuentes en las mujeres no gestantes, ante un embarazo incrementan su incidencia, y más aun en las trasplantadas (por los fenómenos de dilataciones de la vía urinaria, reflujos vésico-ureterales, inmunosupresión, glucosuria, entre otros). En las infecciones urinarias existe un incremento del riesgo materno, con bacteriemia, shock séptico y disminución de las funciones renales. Aumenta también el riesgo fetal, con incremento de los abortos, de la tasa de mortalidad perinatal, de los crecimientos intrauterinos retardados y de la prematuridad.

¿Cuál es el primer reporte de Cuba?

En Cuba, la especialidad hizo el primer reporte de una serie de mujeres trasplantadas y embarazadas hace prácticamente 40 años. El Profesor Alfonzo y su grupo de trabajo comentan en esa publicación, sobre nueve pacientes, de las cuales tan solo tres lograron un parto y un feliz desenlace del embarazo, sin dificultades para la madre y su descendencia.

El resto de las mujeres no lograron un parto a término, porque abortaron e incluso una falleció. En esa época no existía ciclosporina en el tratamiento de los trasplantes y por ende no se le puede atribuir al anticalcineurínico ser el responsable de la HTA, de los crecimientos intrauterinos retardados ni de los partos preterminos. A ninguna de las tres que lograron su embarazo, hubo que hacerle una operación cesárea.

Posteriormente, existió un seguimiento dentro de una cohorte de 398 trasplantes renales con DF y 112 renales con DV, de los cuales 146 y 37 respectivamente eran femeninas (35,8 %) y de ellas, seis de las que recibieron un TR-DV y cuatro de DC, tuvieron un embarazo. Esta serie fue seguida como mínimo ocho años después de haberse realizado el trasplante.

Resultó de gran significación estadística que las mujeres que tuvieron un embarazo mostraron una mejor supervivencia del injerto y de la vida de la paciente v/s las que no se embarazaron. Como se puede observar en el Gráfico 4, la vida media del injerto para las 10 mujeres que se embarazaron fue de más de 15 años v/s 3.90 años en las mujeres que no se embarazaron ($p=0.00$).

La explicación a este fenómeno no guarda relación con el embarazo en sí porque como se verá más adelante las embarazadas que perdieron el riñón fueron cuatro, una de ellas por un problema vascular con retorno a hemodiálisis y otras tres por fallecimiento, estas últimas distantes del embarazo y sin relacionarse con el mismo. Se comprende que las mujeres que se embarazaron constituyen una muestra totalmente diferente, fueron mujeres en las cuales la magnífica evolución del trasplante hizo posible que se determinara arribar al embarazo y seguirlo. Como se dijo anteriormente eran pacientes que no tenían disfunción renal, ni proteinuria importante y que no habían tenido ningún episodio de rechazo agudo previo al embarazo. Por supuesto que, en esas condiciones de selección, ellas mostrarían siempre una mejor sobrevida incluyendo la vida media de sus injertos.

El desarrollo de la medicina cubana y la mejoría creciente de los indicadores de salud, han propiciado sin dudas que, en este período de análisis, se tengan en cuenta muchos

más requisitos para aconsejar a la pareja del momento ideal del embarazo, evitando un grupo de factores de riesgo que muy probablemente se presentaron en los primeros años del trasplante renal.

Esta diferencia importante en las curvas de supervivencia de mujeres que se embarazaron v/s las no embarazadas, se pueden constatar en el siguiente gráfico.

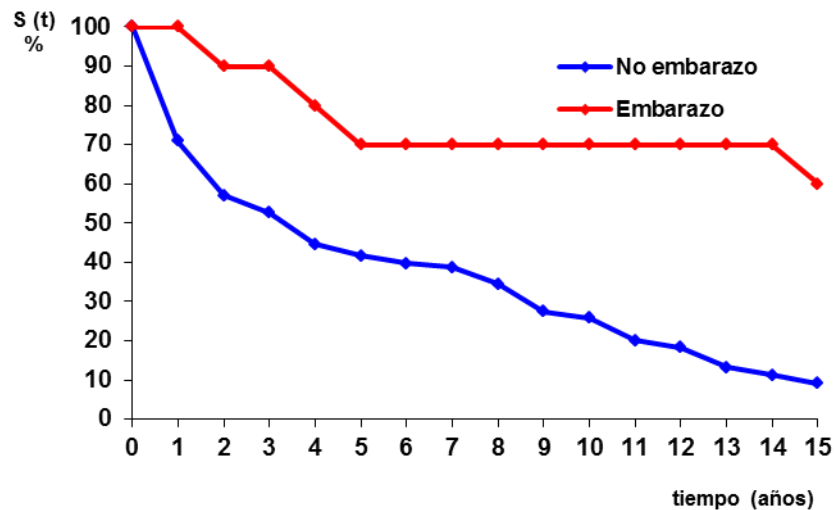


Gráfico 4. Supervivencia del trasplante renal de pacientes del sexo femenino según ocurrencia de embarazo.

Antes de comparar las causas de pérdidas renales o vidas de las pacientes que se embarazaron y las que no, por tipos de donantes (fallecido o vivo), comenzaremos refiriendo los motivos de las cuatro pérdidas de función y/o de pacientes que se embarazaron:

Paciente DTV, 30 años, causa de la ERC: glomerulopatía. Recibió un injerto proveniente de DV (hermano) en el año 1994, con el cual compartía un haplotipo. Tratamiento inmunosupresor triple: esteroide, ciclosporina y azatioprina. Embarazo a los tres años del trasplante. No tuvo proteinuria en ningún momento antes del trasplante, y nunca tuvo un rechazo. La función renal previa al embarazo, medida por el aclaramiento de creatinina, fue de 73.25 ml/mto. Se efectuó una operación cesárea,

sin complicaciones para la madre o el feto. A dos años del parto, hizo una pielonefritis, shock séptico y falleció en una falla multiorgánica. Tenía como antecedente que a las 30 semanas de embarazo en un cuadro de pielonefritis hizo una insuficiencia renal oligoanúrica y requirió seis sesiones de hemodiálisis hasta que recuperó la función con el uso de antimicrobianos de amplio espectro.

Paciente LAT, 32 años, causa de la ERC: glomerulopatía. Recibió un injerto proveniente de DF, en 1994, con el cual compartía tres compatibilidades. Tratamiento inmunosupresor triple: esteroides, ciclosporina (a baja dosis, en protocolo con ketoconazol) y azatioprina. Tuvo un embarazo a los cinco años del trasplante. No tuvo proteinuria en ningún momento antes del trasplante, nunca tuvo rechazo agudo del injerto. La función renal previa al embarazo, medida por el aclaramiento de creatinina fue de 71.18 ml/mto. Recibió una operación cesárea, sin complicaciones para la madre ni para su descendencia. A 15 años del trasplante, y a los 10 del embarazo del cual ya hacía tres años venía degradando función renal por rechazo crónico, fallece en una descompensación de una Miocardiopatía.

Paciente RCR, de 31 años de edad, la causa de su ERC: glomerulopatía. Recibió un injerto proveniente de un DV (hermano) en el año 1996, con el cual compartía un haplotipo. El tratamiento inmunosupresor triple: esteroide, ciclosporina y azatioprina. Tuvo un embarazo a los cinco años del trasplante. Presentó una proteinuria ligera (0.5 a 1.5 gr en orina de 24 horas) al año pos trasplante, nunca en otro momento. No tuvo un rechazo agudo del injerto. La función renal medida por filtrado glomerular, previo al trasplante, de 51.01 ml/mto. Recibió una cesárea, sin complicaciones para la madre y el feto. A los dos años del parto, hizo un cuadro de íctericia, insuficiencia hepática y síndrome hepato-renal, con insuficiencia renal progresiva hipercatabólica y tuvo requerimiento dialítico. Finalmente muere. Tenía como antecedente que, en el período de hemodiálisis previo al trasplante, hizo una infección por el virus C de hepatitis.

Paciente NDN, de 22 años de edad. La causa de la ERC: glomerulopatía. Recibió un injerto proveniente de DF en el año 2006, con el cual compartía una compatibilidad HLA. Tratamiento inmunosupresor triple: esteroide, ciclosporina neoral y azatioprina.

Tuvo un embarazo al año del trasplante. No tuvo proteinuria en ningún momento antes del trasplante, ni tampoco un rechazo agudo del injerto. La función renal previa al embarazo, medida por el aclaramiento de creatinina, fue de 60.0 ml/mto. El parto fue fisiológico, pero con un sangrado de moderado a severo, que la llevó a un cuadro de disminución de hemoglobina y hematocrito, hipotensión arterial y anuria. Se traslada al Instituto de Nefrología, y no recuperó la función renal. Los estudios de perfusión renal demostraban una trombosis arterial. Después de un mes es dada de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos, retornando al servicio de hemodiálisis donde se dializaba previo al trasplante.

Como se puede constatar, para las trasplantadas con DV, las causas de pérdidas renales fueron en un caso, el fallecimiento en un cuadro de hepatopatía descompensada en una paciente con un virus C de hepatitis y en la otra por un shock séptico. Fueron las únicas de las 18 mujeres fallecidas que recibieron un trasplante con DV en esos años de estudio.

En la tabla 2 se puede observar que el motivo fundamental de fallecidas de trasplantes renales con DV (33.33 %) es la sepsis, tal y como lo hizo la otra paciente que murió. Esta joven había hecho una pielonefritis a las 30 semanas de embarazo, con oliguria y requerimientos dialíticos. Es muy probable que haya tenido un reflujo vésico-ureteral del riñón trasplantado y esto a su vez haya propiciado la bacteriemia y el siguiente shock séptico.

Para la trasplantada fallecida con un riñón de DF, fue una muerte lejana al embarazo, a los 15 años del trasplante y a los 10 del parto. Tenía una degradación de su función renal por una nefropatía crónica, con una cardiopatía y finalmente muere por una complicación de una miocardiopatía dilatada.

Se debe comentar que igualmente la sepsis es la principal causa de muerte postrasplante en Cuba, tanto para los pacientes trasplantados con DV como con DF, algo que coincide con múltiples reportes de países incluso desarrollados, por constituir una población, inmunodeprimida.

Tabla 2. Causas de muerte en trasplantes del sexo femenino.

Causas	DF	DV
	%	%
Sepsis	33.33	33.33
Sangrado	16.67	11.11
IMA	16.67	22.22
AVE	13.64	5.56
Hepatopatía	9.09	5.56
Tumorales	3.03	16.67
Otras	7.58	5.56
Total	100.00	100.00

IMA: Infarto Agudo del Miocardio, AVE: accidente vascular encefálico

Al analizar las causas por las que se pierden los injertos, pero no la vida de las pacientes, en el caso de los trasplantes con DF la trombosis vascular es la cuarta causa, motivo de la pérdida del injerto en una de las trasplantadas embarazadas. Las primeras causas son los rechazos agudos, la nefropatía crónica y los riñones nunca funcionantes.

Un sangrado moderado en el parto, no tiene por qué repercutir en una paciente no trasplantada. El hecho de tener un riñón desnervado, que no pudo compensar la hipotensión y la caída de la volemia, favoreció la aparición de una trombosis arterial, oliguria y requerimiento en menos de 24 horas de hemodiálisis.

Tabla 2. Causas de riñones perdidos en las pacientes trasplantadas renales.

Causas	DF	DV
	%	%
Nefropatía Crónica	31.55	16.13
R. Agudo	21.39	19.35
No función	12.30	6.45
Trombosis	10.70	25.81
Sangrado	10.16	3.23
Fístulas Urinaria	5.35	6.45
Uropatía Obst.	3.21	0.00
Sepsis	2.67	0.00
Recidiva GP	2.14	22.58
Otras	0.53	0.00
Total	100	100

Conclusiones

El embarazo en las pacientes trasplantadas no trajo complicaciones ni para la madre ni para el feto, tampoco existieron malformaciones congénitas. La supervivencia y la vida media de las mujeres que se embarazaron v/s las no embarazadas, es el doble, lo cual se debe no al embarazo en sí, sino a la adecuada selección de la mujer a la que no se le desaconseja dicho embarazo. De las 10 mujeres que se embarazaron, tres perdieron la vida muy posterior al parto y sin relación con este y una sufrió de una trombosis arterial del injerto por sangrado post parto, que no comprometió la vida de la misma, pero si la retornó, a proceder dialítico.

Referencias Bibliograficas

- 1- Alfonzo Jorge y Sureda Olga. Embarazo en pacientes con trasplante renal. Rev Cub Obst Ginec 1983; 9(2): 121-130.
- 2- Gutiérrez Carlos y. Barrios Juan A. Embarazo y Tx Renal. Libro: Tx renal con donante fallecido, estrategias de su desarrollo. 2013. Capítulo 28. Pp. 499-512. ISBN: 978-959-238-151-3

- 3- Terasaki P, Cekca M, Gjerston W and Takemoto S. High survival rates of kidneys transplant from spousal and living unrelated donors. The New Eng J of Medicine. 1995. Vol 333. Number 6. Pp. 333-36.
- 4- Kreis H, Fournier C, Pucheu S, Thervet E, Mamzer MF et Legendre C, Programa de trasplante renal con donante vivo, hospital Necker. Transp Internat. 2009 dic; 22 (2): 65-66.
- 5- Legendre C, [Canaud G and Martinez F.](#) Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. [Transplant Inter.](#) 2014 jan; vol 27 (1): 19-27.
- 6- Herrera Raúl, Almaguer Miguel, Chipi José A, Pérez-Oliva Jorge, Landrove Orlando y Marmol Alexander. Prevalence and incidence of chronic kidneys disease in Cuba. Clinical Nephrology. 2019. DOI 10.5414/CNP92S111
- 7- Kantarovich Félix, Kreis Henry, Carbajal Roger y Mármol Alexander. Evaluación clínica de factores predictivos tempranos para el TR hospital Necker. Transp Proc. 33, 1192-1193 (2001).
- 8- Herrera Raúl y Mármol Alexander. Factores no inmunológicos en la disfunción crónica del injerto. Transp Proc.1999 Vol 31, No. 7, 2967.
- 9- Mármol Alexander, Pérez Alexis, Pérez de Prado JC, Souchay Leonardo, Gutiérrez Francisco, Alfonzo Jorge, Comportamiento clínico-epidemiológico del trasplante renal de donante vivo en el Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López" en el período 1991-2008. Rev cubana med 2011: vol.50 no.4. <https://pesquisa.bvsalud.org>
- 10-Silvia B y Ximena C. ¿Que nos señala la literatura en relación al trasplante renal y embarazo? Rev. chil. obstet. ginecol. vol.79 no.5 Santiago oct. 2014. Versión On-line ISSN 0717-7526. <https://scielo.conicyt.cl/scielo>.
- 11-Gómez R, Nazar C. Consideraciones generales de la embarazada con enfermedad cardiaca congénita y adquirida. Rev Chil Anest 2013;42:77-87
- 12-Centro de Diagnóstico e Investigaciones Perinatales (CEDIP). Guía Perinatal: Síndrome hipertensivo del embarazo. Disponible en: <http://www.cedip.cl/Guias/Guia2003/capitulo13>.

- 13-Ibrahim HN, Kasiske L, Matas AJ. Donor and recipient issues. En: Brenner BM. 9th Edition. Philadelphia: Saunders; 2012, p.2495-2514.
- 14-[López V](#), [Martínez D](#), [Viñolo C](#), [Cabello M](#), [Sola E](#), [Gutierrez C](#) et al. Pregnancy in kidney transplant recipients. [Transplant Proc.](#) 2011; 43(6):2177-8.
- 15-Díaz J, Canal C, Giménez I, Guirado L, Facundo C, Solá R et al. Embarazo en receptoras de trasplante renal: efectos en la madre y en el niño. *Nefrología* 2008; 28(2): 174-177.
- 16-Barceló P, Ballaron J, Calero F, Mora-Maciá J. Riñón y embarazo. En: Hernando L. *Nefrología Clínica*. 2da edición. Madrid: Editorial Médica panamericana; 2003, p.583-97.
- 17-Munkhagen J, Lydersen S, Romundstad PR, Widerse TE, Vilase BE, Hallan S. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3744-3750.
- 18-Alquezar T, Mastroianni G, Sass N. Preeclampsia (marker of chronic kidney disease): from genesis to future risks. *J Bras Nefrol* 2012; 14(1): 87-91.
- 19-Vreeburg SA, Jacobs DJ, Dekker GA, Heard AR, Priest KR. Hypertension during pregnancy in South Australian. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44(5): 410-8.

APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE ESTUDIO EN TRASPLANTE RENAL CON DONANTE FALLECIDO. PARTICULARIDADES DEL ESTUDIO CARDIOVASCULAR EN LOS RECEPTORES DE 60 AÑOS Y MÁS. HOSPITAL CIMEQ.

Daymiris Méndez Felipe, Miguel Ángel Blanco González, Julio Valdivia Arencibia, Ernesto Delgado Almora, Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Janete Treto Ramírez, Sandra Arencibia Larín, Sayli Álvarez Díaz, Anay Jauma Rojo, Lourdes María Pérez Clemente, Yodeisis Peñalver Véliz, Giannis Velázquez Blanco, Thalia Thais Gómez, Eduardo Prieto Méndez.

Introducción

En la actualidad, la enfermedad renal crónica grado V (ERC-V) se ha convertido en una enfermedad geriátrica. Cada día en las listas de espera (LE) para trasplante renal (TR) existe un mayor número de enfermos que sobrepasan los 60 años y aguardan en los servicios de diálisis por un órgano para trasplante.

Reportes de España, Australia y EEUU indican que más de 50 % de los pacientes en diálisis son de 60 años o mayores. En este último país se cree que existan alrededor de 250 000 enfermos renales crónicos con edades superiores a los 65 años, mientras que en Escocia, las cifras indican que el 66 % de los que aguardan en LE por un TR pertenecen a dicho grupo poblacional. No obstante, solo entre 6 y 10 % de los TR realizados, según otros informes internacionales, pertenecen a pacientes de este grupo etario.

La avanzada edad constituye un riesgo para recibir un TR, durante el proceder quirúrgico y después del mismo, teniendo en cuenta además las complicaciones clínicas que pueden presentarse. Por otra parte la supervivencia y calidad de vida cuando se emplean métodos de diálisis en enfermos mayores de 60 años es menor que cuando reciben un TR. En este sentido los profesionales vinculados a la actividad se debaten en un problema que no solo entraña un reto médico sino también un dilema

ético, pues el hecho de tener un supuesto menor resultado no justifica, la inhabilitación de este grupo de pacientes para recibirlo.

Ante esta realidad es que se torna más importante la implementación de un protocolo de estudio previo a la cirugía que evalúe, determine y contribuya a la preparación psicológica y física del paciente, posibilitando con ello que se reduzcan las complicaciones que puedan presentarse y garantizar así un TR que redunde en mejor calidad de vida para el paciente renal en edad geriátrica.

Dicho Protocolo debe partir entonces del hecho de que la edad del receptor no debe considerarse una limitante para el TR, sin embargo, deben tomarse en cuenta muchas de las contraindicaciones relativas que son más prevalentes en la población añosa, como es el caso de las cardiovasculares que se abordan en el presente capítulo.

En general se acepta que la mayoría de los receptores menores de 50 años, sin enfermedad cardiovascular previa, sin diabetes, sin excesiva fragilidad física, con un tiempo en diálisis menor de 2 años y sin antecedentes familiares de patología cardiovascular pueden tener acceso libre al trasplante, mientras que los de edad superior o con comorbilidades adicionales deben ser evaluados individualmente.

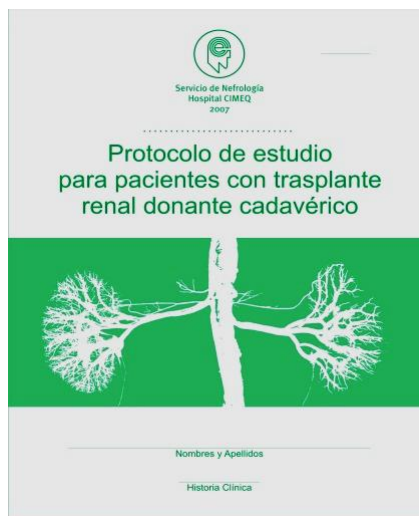
En dichos pacientes el Protocolo de Estudio debe ser especialmente riguroso en la patología cardiovascular y el screening de neoplasias, además de evaluar la fragilidad y aspectos psicosociales ya mencionados. Sin embargo no existen guías que establezcan claramente las pruebas a realizar y el intervalo de tiempo en que deben repetirse si el paciente no se trasplanta pues solo se encuentran delineadas las de orden general para cualquier tipo de candidato a TR.

En Cuba existe también un número en aumento de pacientes de edad superior a los 60 años que desarrollan una ERC-A, momento a partir del cual requieren de un tratamiento sustitutivo de la función renal. Actualmente, el 15,5% receptores que se encuentran en LE para TR en el 2020, son mayores de 60 años y 3% de ellos tienen más de 70 años.

El Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgica (CIMEQ) cuenta con un Protocolo de Estudio para el Receptor de TR que se implementa desde el año 2007 (figura 1), a partir del cual se han diagnosticado previos a la cirugía, determinadas patologías, requiriendo algunas de correcciones quirúrgicas y otras de tratamientos médicos específicos lo que ha garantizado un trasplante exitoso.

Los 13 años de implementación y evaluación del *Protocolo de Estudio para el receptor de trasplante renal con donante fallecido en el CIMEQ*, ha posibilitado identificar un grupo de pacientes que debido a sus antecedentes de salud y su edad requieren profundizar en el estudio del aparato cardiovascular (ACV), principalmente aquellos que además padecían de Diabetes Mellitus (DM). En este sentido se observó que un porcentaje de ellos fallecía por problemas cardiovasculares después del TR, incluso con injerto renal funcionando.

Figura 1: Protocolo de estudio para pacientes con TR DF. CIMEQ. 2007-2020.



Por tal motivo el Servicio de Nefrología, apoyado en los criterios de los especialistas de cardiología y radiología del Hospital, propuso incluir en su *Protocolo de Estudio para Trasplante Renal*, un nuevo algoritmo que abarca el estudio los aparatos cardiovasculares en los pacientes mayores de 60 años, con Enfermedades Cardiovasculares (ECV) previas y DM.

Tal propuesta considera no solo el estudio del ACV en el receptor de TR, sino también aspectos fisiológicos presentes en ellos que repercuten en su salud durante el tiempo de permanencia en hemodiálisis (fundamentalmente en el ACV) y cuyo manejo por parte del especialista resulta vital. A ello se suman otros requerimientos que fueron previamente modificados en dicho protocolo a partir de la experiencia atesorada en más de 13 años de estudio del paciente con ERC-A con vistas al TR. En el protocolo se acopia además las características del implante y en una imagen ilustra algunos aspectos de la cirugía, o sea, el lugar donde quedó colocado el injerto, si requirió catéter doble J, si se trata de un primer o segundo implante, el estado de la vejiga, entre otros. Figura 2.

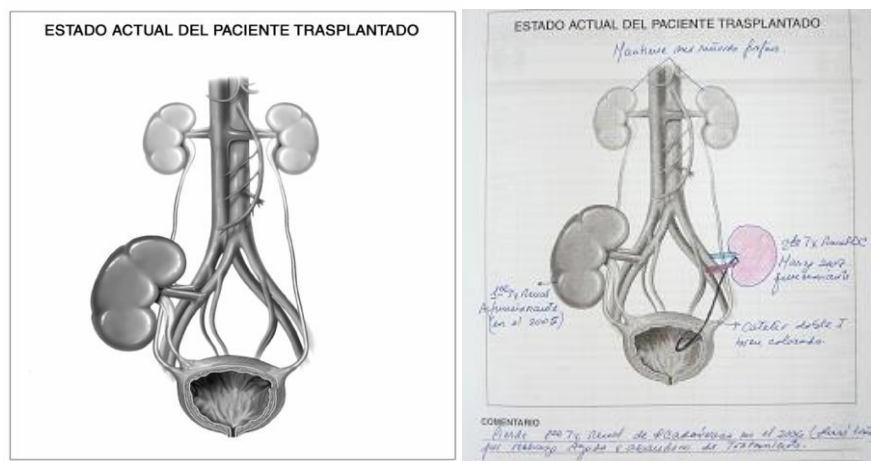


Figura 2: Imagen que recoge los algunos datos generales relacionados con la cirugía del injerto. Protocolo de Estudio del receptor de TR con DF. CIMEQ.

Relación entre las funciones cardiacas y renales. Estudio del receptor de TR.

Para todos es conocido que el corazón y el riñón se comunican por varios cauces, como el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la hormona antidiurética, la endotelina y los péptidos natriuréticos. El estudio de estas vías ha permitido desarrollar algunas de las claves diagnósticas y los objetivos terapéuticos de la medicina cardiovascular contemporánea relacionadas con la nefropatía terminal (NT).

Por otra parte, existen dos trastornos que predisponen a la ERC-A y a las ECV, la obesidad pandémica que contribuye a la DM de tipo 2 y a la hipertensión arterial (HTA). Aproximadamente el 50% de las personas que han padecido diabetes durante 25 años o más desarrollan nefropatía diabética (ND). Aproximadamente la mitad de todos los casos de nefropatía terminal (NT) se deben a la ND. Y como es de esperar este problema se ha agravado con el envejecimiento de la población. Hay muchas pruebas que parecen indicar que las NT aceleran la aterosclerosis, las miocardiopatías, las valvulopatías, y favorecen la aparición de distintas arritmias cardíacas.

Del mismo modo que se va perdiendo función renal, se va deteriorando la función cardiovascular en los pacientes con ERC- A que son hipertensos, diabéticos o no, que padecen de dislipidemias, anemia, el proceso de envejecimiento y aterosclerosis, entre otros. En el caso del PM, la edad y el envejecimiento cardiovascular contribuyen a empeorar más esta situación.

Repercusión cardiovascular de la anemia en pacientes con ERC-A.

Entre los numerosos factores que pueden causar anemia en los pacientes con ERC-A cabe destacar una deficiencia relativa de eritropoyetina a (EPO), una proteína estimuladora de los eritrocitos (PEE) que normalmente sintetizan las células del parénquima renal cuando disminuye la presión parcial de oxígeno en la sangre. Las concentraciones normales de EPO en el plasma oscilan entre 10 y 30 UI/ml; en los períodos de anemia, sin embargo, estos niveles pueden estar elevados y alcanzar las 100 UI/ml. Parece que los pacientes con ERC-A e insuficiencia cardíaca (IC) no responden a la EPO. Además, el aumento de las concentraciones de hepcidina circulante, un inhibidor del receptor de la ferroportina, altera la absorción y el uso del hierro en todo el cuerpo, incluyendo la médula ósea.

En los pacientes mayores de 60 años, estos factores pueden reducir directamente la producción medular de eritrocitos y acentuar aún más la anemia. En una revisión, en 28 de los 29 estudios prospectivos de gran envergadura sobre la IC se comprobó que la anemia permitió predecir la mortalidad de manera independiente. Al descender la

hemoglobina con el paso del tiempo en los pacientes con ERC-A, se observa un aumento gradual de los ingresos por IC. Por el contrario, aquellos pacientes que muestran un ascenso espontáneo de la hemoglobina (Hb) sufren menos acontecimientos en el futuro.

Esta mejora se asocia con una reducción significativa del índice de masa ventricular izquierda, lo que parece indicar que se produce un cambio favorable en la remodelación ventricular izquierda. El tratamiento de la anemia con PEE exógenas (EPO y darbepoetina a) para incrementar la concentración de Hb de menos de 10 a 12 g/dl puede mejorar la remodelación ventricular izquierda, la fracción de eyección y la clasificación funcional, y aumentar los niveles de consumo máximo de oxígeno en las pruebas de esfuerzo. No obstante, el tratamiento con EPO y suplementos de hierro (necesario en el 70% de los casos, aproximadamente) puede causar tres problemas en estos pacientes: 1) aumento de la actividad plaquetaria y la síntesis de trombina, con el aumento consiguiente del riesgo de trombosis; 2) aumento de la endotelina y la dimetilarginina asimétrica, que teóricamente reduce la disponibilidad de óxido nítrico y produce HTA, y 3) un empeoramiento de las medidas de estrés oxidativo. En tres estudios aleatorizados sobre ERC-A se ha observado que el tratamiento con PEE incrementaba el porcentaje de episodios de ECV.

Al profundizar en este tema, cabe mencionar que en el estudio Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemic Treatment with Epoetin beta in Chronic Kidney Disease Patients (CREATE), 600 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de tratamiento con EPO para conseguir un objetivo de Hb de 13-15 frente a 10,5-11,5 g/dl en un período de 2,5 años, y se obtuvieron unos índices superiores de ERC y de progresión a la NT en el grupo de 13-15 g/dl.

Otro de los estudios que de grandes series de pacientes estudiados es el de Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR), 1.432 pacientes con ERC fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos y tratados con EPO para conseguir un objetivo de 13,5 u 11,3 g/dl. De ellos, 125 individuos del grupo de 13,5

g/dl y 97 del grupo de 11,3 g/dl ($P = 0,03$) cumplieron el criterio compuesto de accidente cerebrovascular, Infarto del Miocardio (IM), ingreso por IC y muerte.

El estudio multicéntrico, doble ciego, controlado frente a placebo, Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) en el que participaron 4.038 pacientes con ERC en etapas III-IV (FGe 20-60 ml/min/1,73 m²), DM tipo 2 y anemia (Hb < 11 g/dl) y que fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos tratados con darbepoetina a para elevar la Hb a 13 g/dl o con placebo, con un tratamiento de rescate para unas concentraciones de Hb por debajo de 9 g/dl. Demostró que el uso de darbepoetina a se asoció a unos índices superiores de accidente cerebrovascular mortal o no mortal (cociente de riesgos [CR], 1,92; $P < 0,001$), sin que se observaran diferencias en los índices de NT o muerte. Por consiguiente, el tratamiento de la anemia con PEE puede, de hecho, empeorar los resultados de ECV en la ERC-A. Por tanto, las PEE deberían reservarse para el tratamiento de la anemia moderada (Hb < 10g/dl) en las ERC-A con el objetivo de mejorar los síntomas y evitar las transfusiones.

Aunque en muchos centros de diálisis del país, los niveles de hemoglobina deseados en los pacientes en terapia sustitutiva de la función renal (TSFR), sería mantener niveles de Hb entre 11 y 12 g/L, existen otros centros que prefieren niveles más altos de Hb entre 13 y 14g/L, escenario que debe considerarse en estos enfermos según los resultados anteriormente expuestos, considerando regular las dosis de EPO y de hierro parenteral que se administran.

Aceleración de la calcificación vascular en el receptor para TR.

Estudios clínicos en pacientes con NT parecen indicar que el grado de calcificación vascular depende de la edad, del tiempo de diálisis y de la dislipidemia. En numerosos estudios aleatorizados se han comparado aglutinantes no cálcicos del fosfato (p. ej., sevelamer, un quelante del fosfato gastrointestinal con una estructura similar al colesevelam, una resina quelante de los ácidos biliares) y quelantes cálcicos (carbonato cálcico o acetato cálcico), y se ha medido la variación en la calcificación de las arterias coronarias (CAC) mediante tomografías computarizadas al comenzar y al

cabo de 52 semanas. En general, no hay ninguna estrategia en particular que haya modificado el índice anual de variación de la puntuación CAC. Estos índices, correspondientes a 10 estudios, eran del 16,9 y del 18,4% para las poblaciones en general y con NC, respectivamente.

Entre los tratamientos para el hiperparatiroidismo secundario cabe destacar cinacalcet, un calcimimético que modifica el receptor sensible al calcio de las células paratiroides, y los análogos de la vitamina D, que reducen la transcripción nuclear de la PTH. En el estudio A randomised Vascular Calcification study to evaluate the effects of Cinacalcet (ADVANCE), pacientes en hemodiálisis con una concentración de PTH de más de 300 pg/ml o entre 150 y 300 pg/ml con $>50 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ de un producto calcio-fósforo mientras recibían quelantes cálcicos del fosfato fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos para recibir cinacalcet (30-180 mg/día) más una dosis reducida de calcitriol o análogo de vitamina D ($\leq 2 \text{ mg}$ de paricalcitol equivalente/sesión de diálisis) o un tratamiento flexible con vitamina D. Las puntuaciones medias de CAC aumentaron un 24% en el grupo de cinacalcet y un 31% en el de tratamiento flexible con vitamina D.

En el estudio Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE), 3.883 pacientes que tenían NT con hiperparatiroidismo secundario fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos que recibieron cinacalcet o placebo y, a pesar de reducir la PTH, se observó una modesta reducción ajustada en función de la edad en el criterio compuesto primario de mortalidad por todas las causas, IAM, hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca o acontecimientos vasculares periféricos con el uso de cinacalcet oral. Por consiguiente, ninguna de las estrategias estudiadas para modificar el equilibrio de calcio-fósforo o tratar el hiperparatiroidismo secundario influye de manera significativa en la progresión de la calcificación coronaria ni reduce los episodios cardiovasculares en los pacientes con NT.

Diabetes Mellitus

La evaluación pretrasplante del paciente diabético debe ser muy detallada para investigar aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, siendo esta última el principal obstáculo para poder llevar a cabo el TR en este tipo de pacientes. Las guías K/DOQI recomiendan referir al paciente diabético al centro de trasplantes cuando la depuración de creatinina sea menor de 30 mL/min, aconsejando la realización del mismo cuando la TFG se encuentre por debajo de 15 mL/min.

A diferencia de otros pacientes, la cardiopatía isquémica en el diabético es muchas veces silente, por lo que la historia clínica tiene un escaso valor para el diagnóstico, por consiguiente es necesario realizar estudios no invasivos, de los cuales el que tiene mayor sensibilidad (90%) es la tomografía por emisión de positrones (TEP) seguido del ecocardiograma con dobutamina (85%) y los estudios de medicina nuclear con talio (85%). En algunos centros se realiza angiografía en la mayoría de los pacientes, sometiéndose al paciente a revascularización, en caso necesario. Previo al trasplante deben resolverse todas las complicaciones vasculares no cardíacas.

No son muchos los pacientes diabéticos en diálisis, que llegan a las LE para TR, por lo que se debe considerar estudiar a estos pacientes y lograr trasplantarlos antes de que empeore su situación cardiovascular, requieren de una rigurosa evaluación por cardiología, profundizar en el estudio ACV que nos permita al menos asegurarnos de que toleren bien el posoperatorio del trasplante.

Evaluación y tratamiento de los receptores de TR.

Enfermedad Arterial Coronaria (EAC)

El análisis inicial requiere una evaluación clínica cuidadosa y una valoración de los factores de riesgo y los propios inherentes a la uremia (tiempo en diálisis, catéter central, etc). Una ecocardiografía convencional (modo M- y 2D) puede ser útil en la

valoración preliminar. En los candidatos a TR se analizará la presencia o no de las siguientes alteraciones:

- Enfermedad aterosclerótica previa: incluyendo enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.
- Factores tradicionales de riesgo cardiovascular e inherentes a la uremia:
 - Edad mayor de 60 años.
 - Diabetes mellitus.
 - Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
 - Tabaquismo previo o actual.
 - Hipertensión arterial sistémica.
 - Dislipidemia.
 - ERC-A con requerimiento de terapia de reemplazo renal por más de un año.
 - Antecedente familiar de primera línea de EAC con edad inferior a 50 años en mujeres y 45 en hombres.
 - Obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$)
 - Tabaco
 - Calcificaciones vasculares
 - Iteraciones ECG sugestivas de isquemia o necrosis antigua miocárdica.
- Alteraciones ecocardiográficas. Son signos indirectos de enfermedad isquémica subyacente:
 - Fracción de Eyección (FE) $< 45\%$
 - Defectos segmentarios de contractilidad de la pared miocárdica
 - Signos de disfunción diastólica (onda E/A < 1).

Los enfermos no diabéticos menores de 50 años sin alteraciones en el ACV, y que no tengan fragilidad física manifiesta pueden trasplantarse directamente tras la constatación de una radiografía de tórax normal y de un electrocardiograma (ECG) o una ecocardiografía transtorácica convencional (modo M y 2-D) también dentro de la normalidad. Por otra parte, los que no cumplan estos criterios deben ser sometidos a

una ecocardiografía convencional más una prueba de tolerancia máxima al ejercicio, según lo tolere el paciente.

El ECG de 12 derivaciones forma parte de la evaluación de riesgo cardiovascular preoperatorio de pacientes en LE para TR. En el receptor con CI, el ECG preoperatorio ofrece importante información pronóstica sobre la evolución a largo plazo, independientemente de los hallazgos clínicos y la isquemia perioperatoria. Sin embargo, el ECG podría ser normal o inespecífico en pacientes con isquemia miocárdica e incluso con infarto.

Las alteraciones ecocardiográficas sugerentes de cardiopatía isquémica incluyen: fracción de eyección <45% y defectos segmentarios de contractilidad de la pared miocárdica. En aquellos pacientes que por sus condiciones físicas no pudieran realizar un test de tolerancia al ejercicio o su resultado no sea concluyente, serán sometidos a una prueba de stress más específica como un talio de esfuerzo o un ecocardiograma de stress con dobutamina, la realización de un ecocardiograma transtorácico preoperatorio sería vital, pues a través de él se evalúa la función ventricular (sistólica y diastólica) y la de los aparatos valvulares.

Otras Pruebas diagnósticas de función cardiaca en el receptor de TR.

Las pruebas de estrés farmacológico, ya sea con gammagrafía de perfusión o ecocardiografía, resultan más adecuadas para los receptores de TR con escasa tolerancia al ejercicio.

La utilidad de la gammagrafía de perfusión miocárdica para la estratificación preoperatoria del riesgo está bien establecida. Para pacientes con escasa capacidad para el ejercicio, se emplea el estrés farmacológico (dipiridamol, adenosina o dobutamina) como alternativa al esfuerzo físico. La prueba se realiza durante el estrés y durante el reposo para detectar la presencia de defectos reversibles, que reflejan la

existencia de miocardio isquémico en riesgo, y defectos fijos, que reflejan la presencia de tejido cicatricial o inviable.

La ecocardiografía de esfuerzo con ejercicio o estrés farmacológico (dobutamina, dipiridamol) se ha utilizado ampliamente para la evaluación preoperatoria del riesgo cardiaco. Esta técnica ofrece información sobre la función del ventrículo izquierdo (VI) en reposo, las alteraciones valvulares cardiacas y la presencia y el grado de isquemia inducible por estrés. En general, la ecocardiografía de estrés tiene un valor predictivo negativo alto, y una prueba negativa se asocia con una incidencia muy baja de eventos cardiacos en pacientes sometidos a cirugía; sin embargo, el valor predictivo positivo es relativamente bajo (un 25-45%); esto quiere decir que la probabilidad de que ocurra un evento cardiaco tras la cirugía es baja pese a detectarse alteraciones de la movilidad parietal durante la ecocardiografía de estrés. Los pacientes con alteraciones en la movilidad parietal en reposo tienen mayor riesgo de eventos perioperatorios incluso cuando no se logra inducir la isquemia.

La resonancia magnética cardiovascular (RMC) puede emplearse para la detección de isquemia; tanto la perfusión como la movilidad parietal pueden detectarse durante el estrés o en reposo. La precisión diagnóstica de la RMC en la evaluación de la isquemia es alta.

La angiografía coronaria por TAC es útil para descartar la EAC en pacientes con bajo riesgo de aterosclerosis. Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de esta técnica en el contexto de la estratificación preoperatoria del riesgo. Es muy importante la preparación previa del paciente con ERC-A previo a la Angiotomografía coronaria, por el riesgo de nefropatía inducida por contraste. De forma general, todas las pruebas de imagen tienen riesgos intrínsecos que hay que valorar antes de emplearlas.

Angiografía coronaria invasiva

La angiografía coronaria es un procedimiento diagnóstico invasivo bien establecido, pero rara vez está indicada para la evaluación del riesgo de los receptores de TR. Las indicaciones para angiografía y revascularización coronarias previas al trasplante son similares a las indicaciones en contextos no quirúrgicos. Se recomienda el tratamiento preoperatorio de la isquemia miocárdica, ya sea médico o intervencionista. Es muy importante la preparación del paciente con ERC-A previo a la coronariografía, por el riesgo de nefropatía inducida por contraste.

Una coronariografía que muestre estenosis coronaria significativa (mayor del 70%) en el receptor potencial de TR confiere mayor riesgo de mortalidad (OR 2.96; IC95% 1.25-7.00) y eventos cardiovasculares mayores (OR 16.02; IC95% 2.42-105.98) en el periodo postrasplante, mientras que la revascularización disminuye la mortalidad (OR 0.28; IC95% 0.12-0.64) y los eventos cardiovasculares mayores (OR 0.19; IC95% 0.05-0.72) en el periodo postrasplante. Por esta razón recomendamos revascularizar a todo paciente con estenosis significativa en la coronariografía previo al trasplante.

En el caso de realizarse revascularización coronaria con colocación de *stent* recubierto en arterias coronarias, dado que es necesaria la doble antiagregación durante al menos 6 meses, su inclusión en LE debe retrasarse durante este periodo de tiempo por el alto riesgo de sangrado.

Persiste la controversia acerca de la prueba ideal para tamizar la EAC en los enfermos renales terminales. La elección entre las pruebas de esfuerzo y farmacológicas y entre el ecocardiograma y la gammagrafía dependerá de cada caso. En la figura 3 se reproduce un posible algoritmo propuesto por Stenvinkel y Herzog, que incluye un ecocardiograma de estrés con glutamina.

En el 2008, Lentine et al. analizaron el sistema norteamericano de datos renales en 27 786 posibles candidatos para TR y llegaron a la conclusión de que el 46,3% de los pacientes se habían sometido a una evaluación cardiaca antes del trasplante, y que el

9,5% de los mismos necesitaron una revascularización coronaria. La incidencia de Infarto agudo de Miocardio (IMA) postrasplante a los 3 años entre los pacientes que recibieron un TR sin someterse a una evaluación cardiovascular fue del 3% en el grupo de menos riesgo y del 10% en el grupo de más riesgo, de acuerdo con las manifestaciones clínicas. La angiografía coronaria y la revascularización pueden realizarse con muy poco deterioro de la función renal en pacientes con una filtración glomerular muy baja si se realizan con cuidado y de forma escalonada entre el procedimiento diagnóstico y la intervención coronaria percutánea (ICP), como han demostrado varios autores.

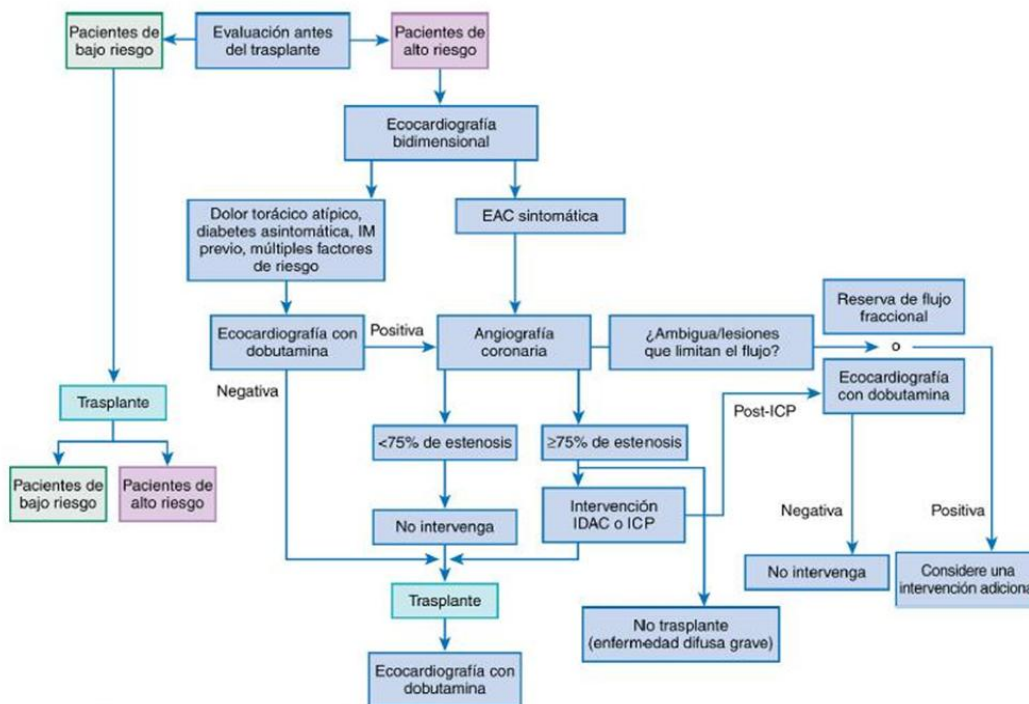


Figura 3. Algoritmo propuesto por Stenvinkel y Herzog para el estudio del ACV en pacientes con ERC-A.

Riesgo quirúrgico relacionado con las complicaciones cardíacas en el receptor de TR con DF.

Con respecto al riesgo cardíaco, las intervenciones quirúrgicas se dividen, de manera amplia, en intervenciones de bajo riesgo, de riesgo intermedio y de riesgo alto, con

unas tasas estimadas de eventos cardíacos (muerte cardíaca e infarto de miocardio) a los 30 días del 1-5% y > 5% respectivamente. La cirugía del TR es considerada como de riesgo quirúrgico intermedio. La importancia y la utilidad de la evaluación cardíaca preoperatoria dependen también de la urgencia de la cirugía, de ahí que sea muy importante una adecuada evaluación previa en estos pacientes.

Los receptores de TR con y sin síntomas cardiovasculares deben ser evaluados por un cardiólogo con historia clínica, exploración física minuciosa y los estudios específicos que se consideren necesarios para descartar que el paciente tenga ECV activa que requiera tratamiento y que contraindique en ese momento el trasplante.

Los pacientes con ERC-A de 60 años y más, son una población muy heterogénea con diferentes factores de riesgo cardiovasculares, por lo que la evaluación cardiovascular debe ser individualizada.

Dado que de 37 a 58% de los pacientes con ERC-A asintomáticos tienen estenosis coronaria, la evaluación cardiovascular no debe basarse solamente en síntomas ni en capacidad funcional. Es por ello, que se describe la clasificación de estos pacientes como grupos de riesgo con síntomas, capacidad funcional, scores de enfermedad cardiovascular o número de factores de riesgo.

Los dos factores de mayor riesgo son la DM y enfermedad coronaria previa. Por esta razón, en muchas situaciones clínicas se considera a la DM como un equivalente de enfermedad coronaria y por lo mismo como de alto riesgo cardiovascular a los diabéticos con daño microvascular (diabetes como causa de ERCT, retinopatía y/o neuropatía). Igual ocurre con aquéllos con ECV previa o con síntomas de ECV activa.

Constituyen una población también de alto riesgo los pacientes con isquemia extensa inducida por estrés. En este caso el tratamiento médico estándar parece ser insuficiente para prevenir la aparición de eventos cardíacos perioperatorios. En la Tabla 1 aparece se muestran los estudios requeridos para la evaluación cardiovascular acorde a su clasificación de riesgo en el potencial receptor de TR.

Categoría de riesgo	Factores de riesgo	Estudios requeridos	Intervalo de tiempo
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> -Sin angina ❖ Sin enfermedad cardiovascular ❖ Sin diabetes ❖ Sin enfermedad vascular periférica ❖ ≤ 2 factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> · Edad ≤ 60 años · Hipertensión arterial · Dislipidemia · Diálisis > 1 año · Tabaquismo · Hipertrofia de ventrículo izquierdo · Historia familiar muerte cardiovascular temprana 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Electrocardiograma 2. Ecocardiograma en reposo. 	4 meses 1 año
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Sin angina ❖ Sin ECV ❖ Riesgo cardiovascular intermedio: <ul style="list-style-type: none"> · DM sin microangiopatía · Enfermedad vascular periférica · ≥ 3 factores de riesgo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ECG 2. Ecocardiograma en reposo. 3. Test de detección de isquemia (prueba ergométrica, ecoestrés farmacológico y/o Gammagrafía de Perfusión miocárdica) 4. AngioTAC Coronario 	3 meses 6 meses 1 año 1 año
Alto	<ul style="list-style-type: none"> ❖ DM con microangiopatía ❖ Enfermedad cardiovascular previa ❖ Síntomas de enfermedad coronaria (angina) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ECG 2. Ecocardiograma en reposo. 3. Test de detección de isquemia (prueba ergométrica, ecoestrés farmacológico y/o Gammagrafía de Perfusión miocárdica) 4. AngioTAC Coronario 5. Coronariografía 	3 meses 6 meses 6 meses 1 año Según criterio del cardiólogo

Tabla 1: Estudios requeridos para la evaluación cardiovascular acorde a su clasificación de riesgo en el potencial receptor de 60 años y más para TR.

Las pruebas diagnósticas solo deben realizarse si sus resultados pueden influir en el manejo perioperatorio.

Los receptores para TR sin estas patologías, son considerados como riesgo cardiovascular bajo, mientras los receptores de 60 años o más con otros riesgos, como la enfermedad vascular periférica o diabetes sin evidencia de microangiopatía, se consideran como de riesgo cardiovascular intermedio para la cirugía del trasplante.

Si bien el papel de la evaluación del riesgo cardiaco antes del trasplante está poco definido, se ha confirmado en los pacientes que no presentaron factores de riesgo cardiovascular previo al TR una mortalidad de causa cardiaca significativamente

inferior respecto a otros con riesgo elevado (1% vs 17%). Por ende resulta vital profundizar en el estudio cardiovascular pre TR en los pacientes mayores de 60 años, con historia de angina, DM, HTA con hipertrofia ventricular izquierda grave, historia de insuficiencia cardiaca congestiva, alteraciones electrocardiográficas, permanencia en diálisis mayor de 2 años, teniendo además como otro elemento a considerar, la elección del tratamiento inmunosupresor, los efectos secundarios derivados de estos fármacos que se adicionan en estos pacientes.

A continuación se analizará pormenorizadamente otras situaciones presentes en el candidato mayor de 60 años para TR y que se incluyen en el Protocolo de Estudio del CIMEQ.

Enfermedad Vascular Periférica (EVP)

La EVP es un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes en LE y tras el TR. Asimismo, la ateromatosis aorto-iliaca severa puede suponer un problema técnico importante a la hora del implante, principalmente en diabéticos y, a más largo plazo, puede ser causa de amputación distal. Por ello, en general, se acepta que los enfermos sintomáticos o con signos claros de isquemia periférica o calcificaciones vasculares severas deben evaluarse con pruebas de imagen, como Angio-TAC o angiografía completa, que incluyan exploración de la circulación más distal, realizando una corrección quirúrgica o angioplastia electiva de las lesiones significativas antes de incluir al paciente en LE. La figura 4 muestra resultado de Angio-TAC realizado a un paciente de 70 años, diabético durante su preparación previa al TR, según el Protocolo de Estudio del CIMEQ. A partir del cual y con un consentimiento informado de los riesgos quirúrgicos a que se exponía, recibió TR con donante fallecido (DF), hasta el momento sin complicaciones y con función del injerto renal conservada.



Figura 4. Presencia de placa de ateroma a nivel de la arteria iliaca izquierda posterior a la bifurcación de la aorta abdominal. Receptor de TR de 70 años con DM.

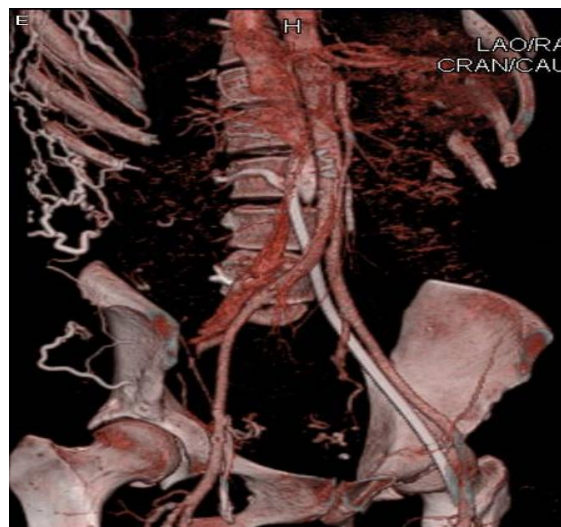


Figura 5: Estudio vascular de un receptor de TR de 68 años de edad, fumador e hipertenso. Imagen que muestra el deterioro de los vasos abdominales con depósito de placas de ateroma, afinamiento de las iliacas y circulación colateral. Colocación de catéter en femoral izquierda para hemodiálisis.

Accidentes Vasculares Cerebrales (ACV)

En los enfermos añosos (>60 años) con factores de riesgo vascular (HTA, tabaco y dislipemia) debe de investigarse la presencia de estenosis carotídea. Los pacientes en

diálisis con antecedentes de ACV isquémico deben esperar al menos 6 meses antes de incluirlos en LE. Durante ese tiempo se recomienda prescribir tratamiento antiagregante y corregir los factores de riesgo. Los pacientes con antecedentes de isquemia cerebral transitoria deben ser evaluados con ecografía doppler carotídea para descartar la presencia de estenosis significativa. En el caso de requerir cirugía o angioplastia deben realizarse electivamente antes del TR.

Por otra parte, los receptores con Poliquistosis Renal, con antecedentes familiares de aneurismas intracraneales o personales de hemorragia subaracnoidea, deben investigarse antes del trasplante mediante tomografía contrastada de alta resolución con gadolinio.

Inmunización

Se recomienda la vacunación contra la hepatitis B, neumococo, Haemophilus, meningococo, tétanos-difteria. En los receptores menores de edad es obligatorio continuar con el esquema de vacunas. Es aconsejable que el paciente tenga el esquema de vacunas actualizado y de ser posible, lo lleve consigo.

En el caso de los pacientes esplenectomizados se recomienda la vacunación antimeningocócica: una sola dosis. En otros países establecen iguales recomendaciones para los receptores de TR e incluyen otras vacunas, en virtud de la exposición directa o del área endémica de donde se proceda, la vacunación contra rabia, encefalitis japonesa B inactivada, salmonella, vacunación contra el virus del papiloma en las mujeres jóvenes previamente a su exposición al virus (para las cepas oncogénicas 16 y 18, que son las que se identifican en el 70% aproximadamente de los cánceres de cérvix).

En el *Protocolo de TR del CIMEQ* se presenta todo el esquema de vacunación que deben tener los pacientes con ERC-A ya se encuentren en cualquier modalidad de diálisis y es función de la enfermera de diálisis reactivar o cumplir con las dosis establecidas. Por otra parte, se recomienda esperar un mes tras la vacunación para el trasplante.

Infecciones

La presencia de una infección activa es una contraindicación para el trasplante, sobre todo aquellas que amenazan la vida del enfermo. En este apartado hay que tener presente que existen infecciones que se mantienen relativamente asintomáticas hasta que se inicia el tratamiento inmunosupresor, por ejemplo la tuberculosis; por ello es recomendable su investigación protocolizada.

En las circunstancias de la actual pandemia de la covid-19, al comenzar el estudio del candidato para TR es preciso evaluar las características epidemiológicas de su lugar de residencia en cualquiera de las fases en que esta se encuentra, desde la transmisión autóctona limitada hasta a la nueva normalidad, con la finalidad de realizar los estudios diagnósticos adecuados previos a la cirugía que descarten la presencia de covid en estos pacientes. En este sentido, sería aconsejable realizar PCR en tiempo real a los receptores con compatibilidad de grupo y HLA con el donante desde el momento de la pre-selección inmunológica y esperar resultado para avanzar en el resto de los estudios pre trasplante.

VIH

La infección por VIH tratada con los nuevos antiretrovirales no se considera una contraindicación absoluta para el TR siempre que los pacientes reúnan los siguientes requisitos: correcto seguimiento del tratamiento retroviral (terapia HAART); RNA del virus indetectable durante al menos 3 meses; un recuento de CD4 mayor de 200/uL; ausencia de infecciones oportunistas en los 6 meses previos; y ausencia de leucoencefalopatía multifoca, linfoma o criptosporidiosis crónica intestinal. En estos casos, se podrían incluir, si no hay otra contraindicación, en LE para TR ya que los resultados obtenidos en centros de mayor actividad de trasplante en el mundo, son favorables.

Tuberculosis

Los pacientes con infección activa deben recibir tratamiento completo antes de incluirlos en LE. A todos los candidatos a trasplante se les debe realizar una radiografía de tórax y eventualmente un Mantoux en caso de sospecha de la enfermedad.

La quimioprofilaxis con isoniacida durante 6-9 meses (5 mg/Kg/día sin sobrepasar los 300 mg/día) debe realizarse en pacientes con: a) historia previa de infección activa no tratada, b) anomalías radiológicas sugerentes, c) Mantoux (+) ó (-), d) procedencia de áreas de alto riesgo. La profilaxis se puede hacer pre o postrasplante, aunque es más frecuente que se lleve a cabo en el pretrasplante. En cualquier caso, sólo se realiza una vez. En general, antes de iniciar el tratamiento profiláctico se debe descartar infección activa mediante cultivo y PCR para micobacterias en sangre, esputo y orina. En estos casos se recomienda una valoración por Neumología previo al TR. Es indispensable descartar esta entidad en los pacientes que acuden al hospital por tratarse incluso de personas que viven en zonas rurales (Pinar del Río) donde ha existido años atrás un incremento de la misma.

CMV

La infección por CMV tiene un alto riesgo de morbimortalidad en los casos de receptor seronegativo y donante seropositivo.

En la prevención de una profilaxis adecuada post-trasplante, debe investigarse la presencia de anticuerpos anti-IgG y anti-IgM contra CMV en la pareja donante-receptor. En general se recomienda quimioprofilaxis con valganciclovir oral durante al menos 3-6 meses según lo establecido en nuestro protocolo.

Infección del acceso de diálisis

El riesgo de sepsis y endocarditis es alto en el caso de que el trasplante se realice en un enfermo con infección del **acceso vascular**, por lo que es importante descartar su

presencia. En los pacientes en diálisis peritoneal con peritonitis, debe evitarse el trasplante hasta que no pasen 3-4 semanas de concluir su tratamiento.

El concepto del receptor de trasplante como un potencial generador de bacterias multirresistentes debe ser reconocido y evitado, dada la importancia de este tema, se destinó un capítulo en este libro. En los candidatos a trasplante se recomienda la detección de *portadores nasales de MRSA* y su tratamiento con mupirocina nasal (una aplicación cada 8-12 h durante 5-7 días).

Otras BK Polyoma Virus (BKV).

Se recomienda que en aquellos pacientes que han perdido un injerto previo por nefropatía por BK virus, la carga viral sea negativa o $<10^2$ copias/ml antes del nuevo trasplante. En pacientes con carga persistentemente positiva debe considerarse la nefroureterectomía del injerto, pero no hay evidencias firmes que lo justifiquen.

Virus Epstein-Barr (VEB).

El riesgo de enfermedad por VEB es de 10 a 50 veces mayor en los receptores seronegativos comparados con los seropositivos. Se sugiere monitorizar la serología y la carga viral periódicamente postrasplante, especialmente en los pacientes seronegativos y en los niños, para modular la inmunosupresión e iniciar profilaxis antivírica, dada su relación con los procesos linfoproliferativos.

Herpes simple virus 1 y 2, varicela zóster.

A efectos prácticos, aunque la determinación de anticuerpos específicos es norma habitual en los Protocolos de Evaluación del receptor, su utilidad en la práctica clínica puede ser cuestionable ya que, en muchas ocasiones, se indica la profilaxis con antivíricos una vez que se ha trasplantado al paciente o, simplemente, se tratan las reactivaciones sintomáticas, por lo general de una gravedad moderada.

Toxoplasma gondii

La determinación de anticuerpos específicos frente a este protozoo es obligada por las graves, aunque infrecuentes, complicaciones que puede originar. La mayor parte de la población adulta suele presentar anticuerpos que revelan una infección pasada y el establecimiento de un estado crónico. El marcador de elección serán los anticuerpos IgG específicos, siendo la determinación por ELISA el método más habitual en los laboratorios. Estos dos aspectos están incluidos en el protocolo del CIMEQ.

Treponema pallidum (sífilis)

Aunque la infección latente por esta espiroqueta no constituye una contraindicación absoluta para el trasplante, se recomienda realizar la detección serológica y, si es posible, determinar el estadio de la enfermedad y administrar el tratamiento correspondiente. El cribado debe hacerse mediante una prueba reagínica o no treponémica (VDRL o RPR), si bien, un resultado positivo debe ser interpretado de acuerdo con las características del candidato, siendo obligada su confirmación mediante pruebas específicas treponémicas (TPHA, FTA-Abs). En estos momentos no contamos con estos reactivos en nuestro centro. No obstante ante la sospecha de esta enfermedad en un candidato a TR, se deriva al paciente al Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" para precisar diagnóstico.

Enfermedad hepática Elevación de aminotransferasas con serología vírica negativa en candidatos a TR.

En estos pacientes se debe investigar la PCR en suero de los virus hepatotrópos, excluirse causas no virales de enfermedad hepática (tóxicas, metabólicas, inmunitarias o fármacos), así como valorar hacer el diagnóstico de infección oculta por VHC.

✓ Hepatitis Vírica B ó C

Se debe tener en cuenta varios aspectos generales y válidos para ambos tipos de infecciones:

- a) Determinar anticuerpos anti-VHC y RNA de VHC y del VHB en todos los enfermos con ERC que vayan a iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis o a entrar en lista de TR.
- b) En los enfermos en diálisis con hepatitis B ó C pueden existir lesiones hepáticas importantes aún con enzimas normales, por lo que debe considerarse realizar biopsia hepática o elastometría (menos invasiva) en los pacientes portadores de HBsAg, o de anticuerpos contra el virus C o PCR positiva para alguno de estos virus independientemente de los niveles de enzimas.
- c) Todo paciente que inicia tratamiento antiviral debe disponer de una analítica general, el genotipo y subtipo viral, una determinación de carga viral y una elastografía de transición u otro método no invasivo que evalúe el grado de fibrosis de forma fiable.
- d) Todo paciente portador de virus de hepatitis B o C que va a recibir tratamiento inmunosupresor, deben ser evaluado y preferentemente controlado por el hepatólogo. Habrá de ser informado de que tras la inmunosupresión se puede reactivar la enfermedad viral hepática, lo que podría ensombrecer el pronóstico.
- e) La hepatitis crónica activa es una causa importante de morbimortalidad en el post-trasplante tardío y de disfunción del injerto renal.
- f) El estado de inmunosupresión tras el TR puede favorecer la reactivación del virus y condicionar la supervivencia del paciente e injerto. Por tanto, la erradicación viral pre trasplante favorecería una mejor evolución tras el mismo.
- g) Se recomienda determinar si los candidatos a TR con virus de la hepatitis C o B padecen también carcinoma hepatocelular haciendo uso de la guía de práctica clínica sobre el manejo del carcinoma hepatocelular (marcadores séricos y ecografías periódicas cada 4-6 meses), especialmente en pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4). Recibe seguimiento por el grupo de gastroenterología.

El abordaje de los pacientes con VHB o VHC en diálisis abarcaría las siguientes sugerencias o recomendaciones:

✓ **Virus Hepatitis B**

a) Retrasar el trasplante en los sujetos portadores de HBsAg con replicación vírica activa (HBeAg (+) ó DNA polimerasa (+) o Delta positivos) hasta ser tratados y obtenido respuesta.

b) Diversos estudios han demostrado que el tratamiento antiviral con análogos de nucleótidos disminuye muy significativamente el riesgo de reactivación del VHB. La administración de dichos fármacos debe iniciarse al menos una semana antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor y mantenerse. El tratamiento antiviral preventivo es más eficaz que el tratamiento de la reactivación una vez producida. La lamivudina, por su elevada tasa de resistencias que aparece a lo largo del tiempo, ha sido sustituida en la lista de fármacos de primera línea por entecavir, que ha demostrado ser mucho más potente y con baja capacidad para producir resistencias por su elevada barrera genética, especialmente en pacientes no tratados previamente con lamivudina o sin resistencia previa a la misma, o por el tenofovir (análogo de nucleótido, es la opción indicada en los casos de resistencia a lamivudina, porque el entecavir tiene un perfil desfavorable en esos pacientes, se debe ajustar la dosis a una vez a la semana para los pacientes en diálisis).

c) Se deben monitorizar PCR de DNA del VHB cada tres meses para detectar resistencias.

d) Se recomienda la vacunación del VHB en todos los pacientes con enfermedad renal crónica en etapa prediálisis o diálisis.

✓ **Virus Hepatitis C**

a) Los inmunosupresores no interaccionan significativamente con los antivirales de acción directa (AADs) a excepción de la combinación Ombitasvir, Paritaprevir, y

ritonavir+Dasabuvir (OBV/PTV/rtv+DSV). El uso de esta combinación exige el ajuste cuidadoso de las dosis de los inmunosupresores, especialmente los inhibidores de la calcineurina.

b) Los enfermos que hayan recibido un TR y permanezcan infectados por VHC deben recibir tratamiento antiviral libre de Interferón.

c) Según el Documento del III Consenso Español sobre tratamiento de la hepatitis C, de 2016: En los enfermos con ERC-A (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) no debe emplearse el sofosbuvir. El resto de AADs no requieren ajuste de dosis. Cuando esté indicada Ribavirina, se debe utilizar a dosis de 200 mg/día, monitorizando estrechamente el nivel de hemoglobina. En el genotipo 1 está aprobada la combinación OBV/PTV/rtv+DSV.

El bastevir y Grazoprevir, en estos momentos no se encuentran disponibles en Cuba, no obstante, han demostrado ser una opción segura y eficaz en pacientes con ERC-A e infección por el genotipo 1 del VHC, sin necesidad de ajuste de dosis.

Para los enfermos infectados por los genotipos 2, 3, 4, 5 y 6 aún no se han investigado posibles alternativas de tratamiento. Los enfermos infectados por genotipo 2 o 3 según el consenso anterior del 2015, debían ser tratados con PR (interferón pegilado y ribavirina) con ajuste de dosis, no obstante, estos tratamientos deben individualizarse o modificarse y supervisarse por el gastroenterólogo. Estos criterios son aplicables en gran medida a los enfermos en diálisis, todo ellos en estadio V. En la actualidad existen centros de diálisis que utilizan esta terapia en los pacientes candidatos a TR, antes de incorporarlos a la LE.

Neoplasias

La inmunosupresión favorece el crecimiento de las células malignas, la supervivencia del paciente trasplantado puede ser pobre y las opciones de tratamiento limitadas. Por esta razón, en los enfermos de más edad en diálisis se debe investigar la presencia de neoplasia oculta. Para los carcinomas en general, un tiempo de latencia libre de

recurrencia de 2 años evita la misma tras el TR en aproximadamente el 53% de los casos. Si se prolonga a 5 años, se evita la recurrencia en aproximadamente el 87% de los casos. Por tanto, es recomendable esperar entre 2-5 años sin recurrencia en diálisis antes de la inclusión en la LE. En las siguientes circunstancias se debe esperar al menos 5 años:

a) Cáncer de mama con afectación ganglionar regional, enfermedad bilateral o histología inflamatoria.

b) Melanoma maligno.

c) Cáncer colorectal, excepto el estadio A de Duke (“in situ”).

No se requiere espera alguna en el carcinoma basocelular cutáneo, tumores confinados al urotelio y de configuración papilar. En pacientes con mieloma múltiple algunos centros de trasplante consideran individualmente la posibilidad de trasplante debido a los nuevos quimioterápicos (bortezomib, talidomida, leflunomida) y el trasplante de médula ósea, lo que hace que el pronóstico de estos pacientes cambie favorablemente. Aunque se plantea que la gammapatía monoclonal de significado incierto no es una contraindicación absoluta para el TR, se debe informar al paciente de que en un 20% de los casos puede transformarse en un trastorno mieloproliferativo más agresivo, nuestro grupo no recomienda un TR en estos pacientes.

La enfermedad renal quística adquirida se maligniza en un 3-4 % de los casos, y generalmente regresa tras el trasplante. Por eso, está justificado su despistaje rutinario. Los varones jóvenes, con más de 5-7 años en diálisis, tienen más riesgo de malignización. Es conveniente realizar una ecografía, y si los quistes son grandes o complicados, indicar un TAC con contraste y realizar extracción de los mismos.

Nefropatía de base

Muchas nefropatías pueden recurrir tras el trasplante aunque en la mayoría de los casos la reaparición tiene poca relevancia clínica y es responsable de la pérdida del

injerto en menos del 5% de los casos. Siempre que se sospeche la recidiva de la enfermedad de base se debe realizar una biopsia del injerto. Se deben tener en cuenta, las siguientes consideraciones:

a) En la *enfermedad por anticuerpos antimembrana basal* y en las *vasculitis ANCA positivo* se debe retrasar el trasplante al menos 6 meses y cuando los anticuerpos se hayan negativizado.

b) En el *Lupus Eritematoso Sistémico* se debe retrasar el trasplante hasta alcanzar la quiescencia de la enfermedad con dosis bajas de esteroides (no más de 10 mg/día), debiendo estar la serología negativa o escasamente alterada de forma estable. En esta circunstancia la recurrencia clínica es menor del 1%. En la púrpura de Schönlein-Henoch, granulomatosis de Wegener y otras vasculitis, y en la escleroderma, también debe alcanzarse la quiescencia de la enfermedad.

c) En la *glomerulonefritis esclerosante focal idiopática o primaria* deben diferenciarse las formas de evolución maligna (< 3 años entre el diagnóstico y la uremia terminal) de las restantes. En el primer caso la recurrencia es aproximadamente del 50%, y del 10-30% en el segundo. La recurrencia es mayor (60-80%) cuando ésta ya ocurrió en un trasplante previo, y es la causa de la pérdida del injerto en más del 50% de los casos. En general estas cifras no contraindican el trasplante pero deben notificarse al enfermo y/o a la familia, y al donante en caso de que se considere el trasplante de vivo. Nuestro grupo recomienda realizar TR con DF. En pacientes con alto riesgo de recidiva se recomienda no usar anticuerpos policlonales en la inducción.

d) Hasta un tercio de los enfermos con *síndrome de Alport* pueden mostrar anticuerpos antimembrana basal en una biopsia postrasplante (depósito de IgG lineal), aunque esto solo tiene traducción clínica en un número muy reducido de casos. Cuando la mutación del gen COL4A5 sea una delección, el riesgo de enfermedad antimembrana basal parece ser mayor. Por tanto, si es posible un estudio genético de la familia, debería analizarse el tipo de mutación.

e) El *síndrome urémico hemolítico atípico* ocurre en el 10-25% de las ocasiones y el 50% de las pérdidas de injerto se deben a esta causa. La forma idiopática o familiar es la que puede recurrir en el 30%, y hasta en un 80% si es debida a una mutación del factor H o del Factor I. Los pacientes con mutaciones del *membrane cofactor protein* (MCP) pueden ser trasplantados sin problemas porque la posibilidad de recidiva es prácticamente inexistente. No hay evidencia de que el evitar el uso de anticalcineurínicos, antimTORi u OKT3 pueda reducir el riesgo de microangiopatía trombótica. En todos aquellos pacientes cuya enfermedad de base sea el SUH de causa no infecciosa se podría valorar el trasplante combinado de hígado-riñón o el tratamiento con eculizumab (anticuerpos anti-C5) pre y postrasplante según se recomienda y ha sido utilizado por grupos de trasplante en otros países.

f) Cuando un paciente con Hiperoxaluria Primaria se encuentra en diálisis, el tratamiento óptimo es el trasplante simultáneo hepato-renal o secuencial hepático y renal después lo más precozmente posible para evitar los efectos devastadores de la oxalosis.

g) La tasa de recurrencias de la Nefropatía IgA y la de la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I y tipo II es de 80%, 40% y 80%, respectivamente. Sin embargo, la pérdida de injerto por esta causa ocurre en menos del 20%. No está indicada la nefrectomía de los riñones nativos para evitar la recurrencia de la enfermedad.

La supervivencia del injerto tiene relación directa con la causa de la ERC existente en los pacientes en este sentido en el *Protocolo de estudio para TR*, se recogen los datos necesarios, ya sean de estudios genéticos, inmunológicos, histológicos, y a partir de ellos se determina realizar el TR en el momento en el cual el paciente se encuentra estable de su enfermedad de base. Para ello se requiere del trabajo multidisciplinario y la discusión colectiva en el grupo de trasplante, antes de incluir al paciente en LE. Desde el punto de vista ético, y previo al TR se explica al paciente sobre la evolución futura y los riesgos inmunológicos a que se somete, mostrándole todas las

posibilidades de nuevos tratamiento que actualmente se pueden aplicar en el seguimiento de su TR.

Enfermedad gastrointestinal Colelitiasis

En los pacientes con antecedentes de colecistitis aguda o en los diabéticos con colelitiasis, debe considerarse la colecistectomía previa al trasplante.

✓ Úlcera péptica

Los pacientes con úlcera péptica activa, incluyendo los portadores de helicobacter pylori, deben ser tratados activamente pretrasplante, y la curación de la enfermedad confirmada endoscópicamente.

✓ Enfermedad diverticular de colon

Los pacientes con sospecha de haber sufrido un episodio previo deben ser evaluados con enema opaco. En el post-trasplante se deben evitar las resinas intercambiadoras.

Enfermedad pulmonar

Existe poca información sobre la estrategia a seguir para el despistaje de la enfermedad pulmonar antes del TR. Cuando se sospeche enfermedad pulmonar, el volumen espiratorio forzado es el parámetro que mejor predice las complicaciones postoperatorias pulmonares. Asimismo, se debe recomendar el abandono del tabaco antes y después del trasplante.

Vía urinaria

La búsqueda rutinaria de anomalías anatómicas no está justificada. Cuando exista sospecha clínica de una anomalía anatómica se deben realizar, como exploraciones iniciales, una ecografía y una cistografía de relleno y miccional. Este es el caso en los siguientes supuestos: niños, sujetos con infecciones urinarias de repetición, tuberculosis como nefropatía de base y varones mayores de 60 años (prostatismo).

En general cualquier cirugía dirigida a corregir una alteración anatómica, como la creación de una neovejiga, debe realizarse electivamente antes del trasplante.

Los pacientes con vejiga neurógena deben ser evaluados mediante estudio urodinámico, cistomanometría y eventualmente entrenarse con el autosondaje intermitente.

En los varones mayores de 50 años deben medirse los niveles de PSA y realizarse un tacto rectal para valorar el tamaño y características de la próstata.

La nefrectomía de los riñones nativos debe ser considerada en las siguientes circunstancias: reflujo e infecciones frecuentes; cálculos en parénquima infectados; síndrome nefrótico congénito, tipo Finlandés, con proteinuria masiva; y poliquistosis con quistes infectados, o gran nefromegalia sin espacio para el implante del injerto (en este caso nefrectomía unilateral). Se debe realizar estudio con cistouretrógrama urodinámico en las personas con disfunción de la vejiga o historia de pielonefritis o reflujo vesicoureteral, así como citología de lavado vesical o cistoscopia en los pacientes con antecedentes de exposición a ciclofosfamida o con sospecha de posible malignidad del tracto urinario inferior o con antecedentes de neoplasia urotelial.

Aspectos psicosociales

En los pacientes con consumo de alcohol o drogas se requiere al menos un año de abstinencia y de adherencia al tratamiento dialítico. En los casos con trastornos cognitivos o de la personalidad se precisa una evaluación psiquiátrica para estimar las probabilidades de no adherencia al tratamiento.

Obesidad

Aunque la obesidad no es una contraindicación absoluta para el TR, es recomendable la reducción de peso en pacientes con índice de masa corporal $>35 \text{ kg/m}^2$.

Retrasplantes

Los pacientes que reinician diálisis tras la pérdida de un primer injerto renal y vuelven a ser incluidos en LE pudieran tener mayor mortalidad mientras permanecen en LE frente aquellos que son listados por primera vez. Esto se debe posiblemente a la comorbilidad y la inmunosupresión acumuladas durante el primer trasplante. Estos pacientes requieren una evaluación similar a los pacientes que nunca han recibido un trasplante previo, pero se debe profundizar en la valoración de:

- a. Estado vascular Aorto-iliaco
- b. Estado cardiológico
- c. Estado inmunológico
- d. Vía urinaria

Fragilidad física

La fragilidad física es muy prevalente en la población en diálisis, especialmente en los pacientes longevos, y se asocia a un incremento de la mortalidad y de la pérdida del injerto postrasplante. Por tanto, en los pacientes en LE debería evaluarse el grado de fragilidad física a partir de alguno de los diferentes escalas validadas en aras de implementar estrategias en el manejo de estos pacientes. En el CIMEQ utilizamos la escala de REIN como marcador predictivo de mortalidad en diálisis.

En general, cada año se debe realizar una reevaluación del paciente en LE para TR que incluya al menos lo siguiente: examen físico (sólo hallazgos nuevos relevantes); serología vírica; status cardiovascular: ecocardiografía convencional y/o de esfuerzo cada 24 meses a todos los pacientes; en pacientes diabéticos, ateromatosos (ausencia de pulsos) o con clínica isquémica de EEII: eco doppler de vasos iliacos cada 12-18 meses y valorar AngioTAC o arteriografía según disponibilidad del centro y características del paciente.

En pacientes de riesgo de neoplasias por edad (>50 años) realizar cada 12-18 meses: citología vaginal, PSA, sangre oculta en heces, mamografía y ecografía abdominal. Evaluar además la presencia de eventos infecciosos o cardiovasculares.

Conclusiones

Todo paciente de edad avanzada, afecto de ERC-A y motivado a ser trasplantado, que no presente afectación grave de órganos vitales, tales como hepatopatía crónica evolucionada, insuficiencia respiratoria crónica, enfermedad cardíaca intratable, o enfermedad infecciosa activa, neoplasia reciente o metástasis, enfermedad psiquiátrica grave debería ser evaluado como potencial candidato a recibir un TR.

Dado que, como se ha señalado, en la población de edad avanzada la mortalidad cardiovascular y en menor medida la mortalidad infecciosa contribuye decisivamente a los resultados del trasplante, constituirán áreas de especial atención en la evaluación pretrasplante, pudiendo requerir exploraciones complementarias específicas y una asistencia clínica post-trasplante individualizada.

Como parte de todo ello es importante contar con un protocolo de TR que contenga aspectos específicos para el estudio más profundo e individualizado de los pacientes con 60 años y más antes de ser incluidos en LE, como lo demuestra la experiencia del Hospital CIMEQ en la aplicación de su Protocolo de TR.

La evaluación permanente de los resultados de la aplicación de tales protocolos por el Grupo Básico de Trabajo dedicado a la actividad de trasplante es imprescindible para garantizar su calidad, el ahorro de recursos y tiempo en la preparación del receptor.

En este sentido el Grupo de Trasplante del CIMEQ, con el intercambio sistemático y la actuación de las diferentes especialidades que lo integran, ha favorecido el perfeccionamiento del Protocolo de Estudio de TR logrando con ello en un grupo de pacientes de edad avanzada la realización de un TR con resultados satisfactorios.

Si bien es cierto que la actual Pandemia por la Covid-19 aumenta el riesgo en las personas de edad avanzada para recibir un TR, ello no implica que este proceder debe

limitarse o detenerse. Ante esta situación y eventos epidemiológicos similares que pueden producirse tanto a escala mundial como local es necesario extremar el rigor en la aplicación del Protocolo de Estudio para TR, en todos sus aspectos, garantizando con ello que los candidatos a TR conozcan su situación de salud así como las medidas que deben tomar durante y posterior al trasplante para garantizar el éxito del mismo y con ello puedan asumir con calidad de vida la nueva normalidad.

Referencias Bibliográficas:

1. Abdo Cusa A, Valdivia Arencibia J, Castellanos Gutierrez R, Falcón Caballeros J, Wilford de León, et al. Una alternativa a la vida: el trasplante. Av Med Cuba 2004; 11(37):4-7.
- 2.
3. Benedetti E, Matas AJ, Hakim N, Fasola C, Gillingham K, et al. Renal transplantation for patients 60 years of older. A single-institution experience. Ann Surg. 1994; 220 (4):445-58.
4. Delgado Almora E, Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, et al. "Seguimiento del paciente trasplantado renal". En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capitulo 19. /291. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3 2013
5. Delgado Almora E, Valdivia Arencibia J, Méndez Felipe D. Alteraciones lipídicas asociadas al trasplante renal. Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol 2 NUM1 2010; ISSN - 1025-7292
6. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia, N Engl J Med 355:20, 2006.
7. Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG, et al: Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients, Am Heart J 158:1, 2009.
8. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ: Clearance beyond: The complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI), Am J Physiol Renal Physiol 301:4, 2011.

9. Evans RG, Ince C, Joles JA, et al: Haemodynamic influences on kidney oxygenation: Clinical implications of integrative physiology, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 40:106, 2013.
10. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, et al: Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis, *N Engl J Med* 367:2482, 2012.
11. Faravardeh A, Eickhoff M, Jackson S, Spong R, Kukla A, Issa N, Matas AJ, Ibrahim HN: Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation* 96: 1089– 1096, 2013.
12. Gaceta Oficial No. 33 de la República de Cuba. Resolución No.857/2015 del Ministerio de Salud Pública. Edición Extraordinaria. 17 septiembre del 2015. ISSN 1682-7611
13. Hall Smith Ch, Gutiérrez Gutiérrez C, Hernández Perera A, González Báez Y, Mariño Domínguez J, Méndez Felipe D. Factores de riesgo en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol 2 NUM1 2010; ISSN -1025-7292.*
14. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al: Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), *Kidney Int* 80:6, 2011.
15. Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M, Myśliwiec M: The mechanism of vascular calcification—a systematic review, *Med Sci Monit* 18:1, 2012.
16. Kasbia GS, Farragher J, Kim SJ, Famure O, Jassal SV: A crosssectional study examining the functional independence of elderly individuals with a functioning kidney transplant. *Transplantation* 98: 864–870, 2014.
17. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (Suppl 15): S1-S86

18. KDOQI: KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target, *Am J Kidney Dis* 50:3, 2007.
- 19.
20. Khouri Y, Steigerwalt SP, Alsamara M, et al: What is the ideal blood pressure goal for patients with stage III or higher chronic kidney disease? *Curr Cardiol Rep* 13:6, 2011.
21. Knoll GA: Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis* 61: 790–797, 2013.
22. Luna E, Hernández AA, Ramos Verde A, González Roncero FM, Aguera M, Franco Esteve A, et al. Marcadores de supervivencia del donante y del receptor. *Nefrología Sup Ext* 2015; 6(2):37-67.
23. Mármol Soñora A, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Méndez Felipe D, Forte Riverón M. “Hemodiálisis o Trasplante Renal”. En Valdivia Arencibia .*Vivir con Diálisis. Estrategias de Afrontamiento y desarrollo. Capítulo 14. / 193-209. Editorial CIMEQ. ISBN: 978-959-238-153-7. 2016*
24. Mármol Soñora A, Valdivia J y Enamorado A. Factores de riesgo de supervivencia en pacientes con ERC y métodos sustitutivos. Libro. *Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela 2018. pp. 47-71. ISBN: 978-959-7243-49-6.*
25. Mármol Soñora A, Enamorado A, Hidalgo O, Gutiérrez F, Leyva C, Borroto G, Valdivia J, Florín J, Hernández M, Curbelo L, Matos A, Serra J, Chang A. *Trasplante Renal con donante cadáver, 2015-2018, Cuba. Rev Mexicana de Tx* 2019; 8 (supl 1). S 171. ISSN: 2007-6800. www.medigraphic.org.mx.
26. Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, et al. Infección por Citomegalovirus en trasplantado renal. *Revista de Investigaciones Médico Quirúrgica. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. 2007.v.1.n.9.p.59. ISSN-1025-7292. CIMEQ.*

27. Méndez D, Gutiérrez C, Castellanos R, Valdivia J, Delgado E. Infecciones en pacientes trasplantados renales. Revista de Investigaciones Médico Quirúrgicas 2007; 1(9):60.
28. Méndez Felipe D, Valdivia J, Abdo A, et al. Trasplante renal con donante vivo: experiencia del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. Propuesta de un Protocolo de estudio, aceptación y evolución”. Actualizaciones de trasplante 2008. Sevilla 297-299. ISBN: 978-84-690-9010-7 Págs. 297-299.
29. Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, et al. Coordinación de la actividad de trasplante renal donante fallecido en el hospital CIMEQ .Interrelación con otros centros. Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol 2 NUM1 2010; ISSN -1025-7292.
30. Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Valdivia Arencibia J. Infecciones bacterianas en el posoperatorio del receptor de trasplante renal . Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol 2 Número1 2010; ISSN -1025-7292. 2010
31. Méndez Felipe D, et al. Trasplante renal con donante vivo. Experiencia en nuestro centro. Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol 2 NUM1 2010; ISSN -1025-7292.2010
32. Méndez Felipe D, Leyva de la Torre, C. “Interacciones farmacológicas de medicamentos no inmunosupresores utilizados con más frecuencia en el trasplante renal”. En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo /415. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3
33. Méndez Felipe, D, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, et al. “La preparación del receptor para trasplante renal con donante fallecido. Protocolo de estudio. Nuestra experiencia”. En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 14. /224. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3
34. Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, et al. “Consideraciones nutricionales en el trasplante renal. Experiencia de nuestro centro”. En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 29. /513. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3

35. Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, et al. "El donante en el trasplante renal. Protocolo de estudio y seguimiento de la pareja donante receptor". En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante vivo. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 6: /75. Editorial CIMEQ.2012. ISBN: 978-959-238-148-3
36. Méndez Felipe, D Sobre la nutrición y el Trasplante Renal. A propósito de un estudio longitudinal. Revista cubana de Alimentación y Nutrición. Vol.26 No 2 (suplemento 2) julio-diciembre del 2016.
37. Méndez Felipe D, Salfrán Vázquez G, Martín Cordero J, Hernández González R. "Aspectos nutricionales en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis". En Valdivia Arencibia. Vivir con Diálisis. Estrategias de Afrontamiento y desarrollo. / 148-182. Editorial CIMEQ. ISBN: 978-959-238-153-7. 2016
38. Méndez Felipe D, Álvarez Díaz S, Treto Ramírez J, Delgado Almora E. "Nutrición del paciente con enfermedad renal crónica en el nivel secundario y terciario de salud". En: Valdivia Arencibia. Prevención de las enfermedades renales en el nivel secundario y terciario de salud. Medidas de nefroprotección. Capítulo 4. Editorial Digital "Ediciones Centinela". ISBN 978-959-7243-49-6. 2017
39. O'Hare AM, Szarka J, McFarland LV, Taylor JS, Sudore RL, Trivedi R, Reinke LF, Vig EK: Provider perspectives on advance care planning for patients with kidney disease: Whose job is it anyway? Clin J Am Soc Nephrol 11: 855–866, 2016.
40. Palazzuoli A, Beltrami M, Nodari S, et al: Clinical impact of renal dysfunction in heart failure, Rev Cardiovasc Med 12:4, 2011.
41. Pérez-Saez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J, Catalan Renal Registry C: Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged ≥ 75 Years: A Time-Dependent Analysis. American journal of transplantation 2016, 16(9):2724-2733.
42. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease, N Engl J Med 361:21, 2009.
43. Pinter J, Hanson CS, Craig JC, Chapman JR, Budde K, Halleck F, Tong A: 'I feel stronger and younger all the time'-perspectives of elderly kidney transplant recipients: Thematic synthesis of qualitative research. Nephrol Dial Transplant 31: 1531–1540, 2016.

44. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al: The ADVANCE study: A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis, *Nephrol Dial Transplant* 26:4, 2011.
45. Ritz E, Zeng XX, Rychlík I: Clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy, *Contrib Nephrol* 170:19, 2011.
46. Rodríguez Muñoz Y, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez J, Valdivia Arencibia Y, Méndez Felipe D, et al. "Hemodiálisis en el adulto mayor. Particularidades". En Valdivia Arencibia .*Vivir con Diálisis. Estrategias de Afrontamiento y desarrollo. Capítulo 10. / 124-139. Editorial CIMEQ. ISBN: 978-959-238-153-7.2016*
47. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, et al. *AbbottKC:US Renal Data System 2014 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. AmJ KidneyDis* 66[Suppl 1]:S1–S305, 2015.
48. Scolari F, Ravani P: Atheroembolic renal disease, *Lancet* 8:375, 2010.
49. Shamseddin MK, Parfrey PS: Sudden cardiac death in chronic kidney disease: Epidemiology and prevention, *Nat Rev Nephrol* 7:3, 2011.
50. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease, *N Engl J Med* 355:20, 2006.
51. Treto Ramírez J, Valdivia Arencibia J, Méndez Felipe D, et al. "El retorno a la diálisis en el paciente trasplantado renal". En: Valdivia Arencibia. *El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 34. /613. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3*
52. U. S. RenalData System: *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Chronic kidney disease in the general population, Vol. 1, Chapter 1, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2010, pág 39–42*
53. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Treto Ramírez J, Fernández Maderos I. Supervivencia en el trasplante renal con donante vivo y donante fallecido. *Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. 2011 (julio-dic); 3(2):102-110.ISSN: 1995-9427. RNPS: 2162*

54. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, Delgado Almora E, et al. La Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con trasplante renal. Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas ISSN: 1995-9427. Vol. 3, Num. 2, 2011
55. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D. Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica y los factores de riesgo con la supervivencia. Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. 2011 (enero –junio); 3(1):64-75.ISSN: 1995-9427. RNPS: 2162 2011
56. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, et al. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con trasplante renal. Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. vol 3, núm1 2011.issn 1995-9427.
57. Valdivia Arencibia J, Méndez Felipe D, Mármol Soñora A, et al. “Complicaciones médicas del trasplante renal y los factores de riesgo”. En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante vivo. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 12: /149. Editorial CIMEQ.2012. ISBN: 978-959-238-148-3.
58. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, et al. Supervivencia en pacientes con TR. Factores pronósticos. Invest Medicoquir 2013; 5(2):253-275. ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162.
59. Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Méndez Felipe D, et al. “El Trasplante Renal y el impacto de los factores pronósticos. Nuestra experiencia”. En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 25. /441. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3
60. Valdivia J, Gutiérrez C, Treto J, Delgado E, Méndez D, et al. Factores de riesgo de supervivencia en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. MEDICC Review Internacional Journal of Cuban Health & Medicine. July 2013, vol 15, No 3.
61. Von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, et al: Anemia in chronic heart failure: Can we treat? What to treat? Heart Fail Rev 17:2, 2012.

62. Valdivia Arencibia J, Rodríguez Muñoz Y, Treto Ramírez J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D. “Consideraciones sobre los métodos dialíticos para el aprendizaje activo del paciente que se enfrenta a vivir con diálisis”. En: Valdivia Arencibia. Vivir con Diálisis. Estrategias de Afrontamiento y desarrollo. Capítulo 3. / 36-47. Editorial CIMEQ. ISBN: 978-959-238-153-7.2016.

TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. ACTUALIZACIÓN Y NUEVAS PERSPECTIVAS.

Lourdes María Pérez Clemente, José Cirilo Florín Yrabién, Nancy Cazorla Artilles, Yardelis Pérez del Campo, Diana Durán Casal, Eduardo Labrada Arjona, Emilio Cordies Jackson, Julio Valdivia Arencibia, Anselmo Abdo Cuza, Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Ernesto Delgado Almora, Daymiris Méndez Felipe, Sayli Álvarez Díaz, Janete Treto Ramírez, Glenis Madrigal Batista, Janet Domínguez Cordovés, Sheyla Moré Vara, Norlan Bresle Hernández, Simeón Antonio Collera Rodríguez.

Introducción

Actualmente, el trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección en niños con Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA).

El término trasplante, fue usado por primera vez por John Hunter en 1178, cuando describió sus experimentos de injertos de testículos y ovarios entre animales no emparentados. El primer trasplante renal en humanos, fue publicado en una revista médica española en 1936 y lo realizó Yu Yu Voronoy en 1933, cirujano ruso del Instituto Ucraniano de cirugía y transfusiones de sangre. En 1954 A. Murray, en Boston, realiza el primer trasplante renal entre gemelos homocigotos, obteniendo éxito rotundo, sin embargo, hubo que esperar hasta finales de los años 60 para que se realizasen los primeros trasplantes en edad pediátrica.

Hoy día no se considera ético la inclusión de un niño en un programa de diálisis si esto no conlleva la posibilidad de trasplante en el menor tiempo posible, incluso antes de entrar en diálisis, considerándose el trasplante precoz o anticipado una opción a tener en cuenta en pediatría.

En Cuba los primeros trasplantes renales en niños se hicieron a partir de 1977, la primera publicación que hace referencia a los primeros 49 trasplantes renales pediátricos realizados en nuestro país data del año 1988 en la revista cubana de

pediatría. Estos trasplantes se hicieron en centros de adultos principalmente en el Instituto de Nefrología.

En 1988 se crea el primer centro pediátrico dedicado al TR en el Hospital Pediátrico Centro Habana, hoy Centro de referencia nacional de Nefrología pediátrica, realizándose hasta la fecha 106 TR en 89 pacientes, de ellos 84 de donante fallecido (DF) y 22 de donante vivo (DV), 6 en nuestra institución y 16 de conjunto en el Centro de Investigación Médico Quirúrgica (CIMEQ) por un convenio de colaboración que se estableció a partir de febrero del 2002, el cual aún está vigente con excelentes resultados. En la actualidad hay otros centros en el país que asumen el TR pediátrico.

En los últimos años el horizonte de los niños afectos de ERC ha cambiado de manera espectacular. Principalmente por el desarrollo de centros especializados en nefrología pediátrica, también los grandes avances que han tenido lugar en muchos aspectos de la medicina, como en el terreno de la nutrición, el desarrollo de la diálisis peritoneal que ha permitido la inclusión en los planes de diálisis y trasplantes a niños pequeños con bajo peso. Avances en el terreno de la investigación farmacológica, como la disponibilidad de hormona de crecimiento, eritropoyetina y metabólicos activos de la vitamina D. Por último las nuevas drogas inmunosupresoras disponibles como la ciclosporina, el tacrolimus, micofenolato mofetil y otras que han hecho posible mejorar la supervivencia de los pacientes y del injerto. El niño en espera de un trasplante debe tener prioridad a la hora de la selección frente a los pacientes adultos. Tanto la diálisis peritoneal o la hemodiálisis, no son capaces de recuperar el crecimiento del niño y el desarrollo psicointelectual. Dentro de los efectos negativos que la ERCA tiene en estos pacientes, está la afectación de su capacidad cognitiva y su desarrollo educacional, y son, de nuevo, los periodos acumulativos de diálisis los que mayores efectos negativos conllevan. Estudios de inteligencia, memoria, habilidades motoras y resultados académicos de niños con ERC en prediálisis muestran resultados significativamente inferiores cuando se comparan con sus hermanos. El TR funcional, puede revertir estas alteraciones del desarrollo cognitivo e intelectual si se realiza prediálisis o precozmente.

La diálisis representaría hoy día una alternativa para el niño con ERCA en espera del trasplante o para aquellos niños que por diferentes causas la posibilidad de trasplante resultara muy remota. Un niño que se encuentra en período de crecimiento con un aclaramiento de creatinina inferior a $20 \text{ ml/mto}/1,73\text{m}^2$ tiene indicaciones suficientes para ser trasplantado. Por lo tanto, no hay motivo para someter a un niño a tratamiento sustitutivo de la función renal si podemos incluirlo en un plan de trasplante precoz o anticipado ya sea con DV o DF.

El injerto procedente de DV ofrece claras ventajas, particularmente en niños. El hecho de que la cirugía pueda ser programada hace que se realice en circunstancias óptimas. El tiempo de preservación es más corto. La mejor compatibilidad inmunológica entre donante y receptor favorece la supervivencia del injerto. El TR pediátrico no sólo logra restablecer la función renal sino también asegura un correcto desarrollo estatoponderal, social y psicointelectual. La supervivencia del paciente pediátrico trasplantado no presenta diferencias significativas en relación con el tipo de trasplante según algunos reportes.

El servicio de nefrología pediátrica del Hospital Universitario La Paz en Madrid, de un total de 72 niños trasplantados de DV desde 1994, la supervivencia global fue del 98,3%, frente a un 96,1% del TR de DF para el mismo período de tiempo. Los datos de 2008 del North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) aportan unos resultados similares: un 93,8% a los 7 años para el receptor de DV y un 90,7% para el de DF. En las series pediátricas se ha puesto de manifiesto que la edad del donante influye en la evolución a largo plazo del injerto, siendo los donantes de menor edad los que tienen peor pronóstico. En el NAPRTCS, la supervivencia para el TR de DF a los 5 años según la edad del donante es del 48% para donantes menores de 2 años, del 66% entre 2 y 17 años, del 71% entre 17 y 49 años, y disminuye al 57% en los mayores de 50 años.

Incidencias de la ERC en niños

La incidencia de la ERC en los niños, no es fácil de establecer porque existe disparidad de criterios en cuanto al límite de la edad pediátrica. Hoy en día entran en programas de diálisis niños por debajo del año de edad, lo que hace algunos años era técnicamente imposible siendo un factor a considerar en la incidencia y causas en los últimos años. Los estudios cooperativos realizados por un grupo de hospitales de los Estados Unidos y Canadá conocido como NAPRTCS han permitido conocer datos sobre incidencia, causas, formas de diálisis y niños por año y millón de población infantil y la prevalencia es de 55 niños por millón de población infantil, en edades de 0 a 19 años. Datos recientes del NAPRTCS reflejan un aumento de 11 a 15 **niños** más, en edades entre 0 a 19 años, en cuanto a la incidencia y de 55 a 70 por millón en lo referente a la prevalencia. El registro europeo de diálisis y trasplante (EDTA) de hace algunos años, estimaba una incidencia en España de ERC entre 4 a 6 niños por millón de población infantil. El registro pediátrico español de ERC más reciente da una cifra aproximada para los últimos 10 años de unos 50 niños por año que inician alguna modalidad de tratamiento dialítico.

Etiología de la ERC en niños

La etiología de la ERC en los niños difiere de la de los adultos. En 1973, Habib y col. revisaron la etiología de la misma y encontraron cinco clases distintas de enfermedades renales que conducían a la misma: las nefropatías glomerulares, las nefropatías hereditarias, la hipoplasia renal, las malformaciones de las vías urinarias y las nefropatías vasculares.

Entre las Glomerulopatías primarias se encuentran las siguientes entidades: Glomeruloesclerosis Segmentaria y Focal, Glomerulonefritis proliferativa mesangial y la Glomerulopatía por depósitos de IgA y menos frecuente la Glomerulonefritis membranoproliferativa y la Rápidamente Progresiva o Crecentica y dentro de las secundarias la Nefritis lupica, la Púrpura de Schonlein-Henoch, y el Síndrome Hemolítico-Urémico.

En cuanto a las enfermedades congénitas o hereditarias: Las uropatías obstructivas, el grupo de las aplasias-hipoplasias-displasias renales, la nefropatía de reflujo, nefritis familiar, enfermedad quística medular, cistinosis, enfermedad poliquística autosómica recesiva y la oligomeganefronia. Síndromes hereditarios: síndrome de Lowe, síndrome de Alport, Nail-Patella, Lawrence-Moon-Bield por solo mencionar algunos. Otras causas serían: tumor de Wilms, necrosis cortical, nefropatía por células falciformes, neuroblastoma, síndrome de Bartter, nefropatía tóxica, trombosis de venal renal. Algunas de las patologías citadas tienen un índice de recidiva muy alto, como la oxalosis, la Glomeruloesclerosis segmentaria y focal, Glomerulonefritis membrano proliferativa tipo I y II, la Glomerulopatía IgA, Schonlein-Henoch y el Síndrome hemolítico urémico (SHU). En nuestro país las causas de ERC en menores de 5 años son en primer lugar las uropatías malformativas, el grupo de las aplasias-hipoplasias-displasias renales, las glomerulopatías y menos frecuentes las nefropatías hereditarias. En el mayor de 5 años las Glomerulopatías sobre todo la Glomeruloesclerosis segmentaria y focal, las Glomerulonefritis proliferativas mesangiales, la enfermedad de Berger y la nefropatía de reflujo vesico ureteral.

Selección del donante

Los primeros trasplantes se realizaron con DV y en hermanos gemelos HLA idénticos. En la actualidad la procedencia del riñón puede ser de DV o de fallecido. En el caso de DF, la escasez de donantes hace necesaria la existencia de acuerdos o normas en cada país que permitan una distribución justa de los mismos; los niños representan una minoría en las listas de espera y el trasplante supone una ventaja innegable en su desarrollo y calidad de vida. Para el programa cubano de selección de receptores dentro de una lista de candidatos, los niños tienen una prioridad absoluta. En Francia los niños tienen prioridad absoluta con donantes menores de 16 años y prioridad regional con donantes menores de 30 años.

En Reino Unido e Irlanda el donante pediátrico se oferta primero a los niños y en EE.UU. el sistema de distribución de órganos (UNOS) favorece a los menores. La edad del donante es un factor pronóstico en la evolución del injerto. Los donantes de menor

edad se asocian con pérdidas precoces del injerto y peor supervivencia a largo plazo. La mayoría de los centros en España no aceptan donantes de edad inferior a tres años ni superior a 50 años pero en algunos el límite se establece en no aceptar donantes por debajo de los 10 años. En Reino Unido los donantes menores de 5 años no se ofertan a niños. Resulta difícil establecer la edad límite del donante y esta queda a criterio de cada centro y país acorde a su experiencia. En Cuba se estableció por consenso como edad límite inferior del donante 3 años y el límite superior de 40 años.

Trasplante precoz o anticipado: El trasplante, como primer tratamiento sustitutivo, sin diálisis previa, supone ventajas en el crecimiento y desarrollo psicosocial del niño y se ha descrito mejor supervivencia en este grupo de pacientes. Este tipo de pacientes alcanza cifras máximas en los países escandinavos (Noruega, Dinamarca y Suecia, que llegan al 35-40 % y al 20 % Reino Unido en el 2000. Según los datos de la NAPRTCS, el 24 % de los trasplantes, son pediátricos, siendo el 13 % de los trasplantes de DF y un 33% de los DV.

Criterios de aceptabilidad del receptor

Existen diversos factores que son importantes para la selección de los pacientes. Estos factores son: edad, fracaso del tratamiento conservador, ausencia de factores reversibles, vías urinarias bajas normales, ausencia de complicaciones extrarrenales mayores, ausencia de infección y desnutrición.

Edad del receptor.

El niño debe tener la edad y peso suficiente como para poder recibir un injerto casi siempre de un adulto. En la década de los años 70, se cuestionaba el trasplante a niños menores de 1 año debido a que conllevaba escaso éxito con elevada mortalidad. Posteriormente los resultados han ido mejorando basado en la mayor experiencia de los grupos de trasplantes. Rizzioni observó que los niños menores de 5 años que recibían un injerto procedente de DV presentaban mayor supervivencia a los 5 años (63%) que aquellos que recibían un injerto procedente de DF (20%). Briscoe no encuentra diferencias entre receptores menores de 2 años con los mayores a estos. La

NAPRTCS concluye que la edad menor a 2 años es un factor pronóstico negativo si se implanta un injerto procedente de DF. Hoy en día prácticamente no se excluye a ningún niño del programa de trasplante por razones de edad. En la actualidad existen grupos en los que el peso no representa contraindicación alguna trasplantándose niños con un peso de 5 a 6 Kg.

Además de la edad, se tendrán en cuenta otros factores al establecer la indicación del trasplante como el crecimiento y estado nutricional, estado mental, desarrollo psicomotor, la presencia de infección generalizada, enfermedades sistémicas activas, neoplasias malignas.

Estado mental y psicoemocional.

En cuanto al estado mental no hay contraindicación en realizar el tratamiento a un niño con ERCt y retraso mental siempre y cuando se dé el adecuado y extenso consejo a los padres y éstos acepten el trasplante. El problema que pueden presentar niños con ERC que sufren de trastornos de la conducta o psiquiátricos es la falta de adaptabilidad al plan terapéutico. Por lo tanto sería importante detectar este tipo de pacientes para evitar pérdida de injertos. Se recomendaría diferir el trasplante hasta tener la seguridad de poder manejar el período postrasplante desde el punto de vista psicoemocional.

Preparación del receptor

En primer lugar se evaluará el peso del receptor pediátrico. Por encima de 10-12Kg la mayoría de los niños tienen espacio suficiente para poder recibir el riñón de un adulto. El receptor deberá estar libre de infecciones o anomalías anatómicas que predispongan a éstas. Es importante disponer de una vía de acceso para diálisis en previsión de episodio de oligoanuria, bien por insuficiencia renal aguda o episodio grave de rechazo. Se reconvertirán, si es posible, las derivaciones urinarias o intestinales. Las plastias de ampliación vesical constituyen una alternativa para disponer de forma ideal de un sistema urinario no derivado antes del trasplante. Se corregirán las anomalías anatómicas del tracto urinario. Las complicaciones urológicas del trasplante son mayores en niños con enfermedad urológica primaria.

En nuestro medio se han realizado varios trasplantes con ampliaciones vesicales previas con buenos resultados. Se estudiarán la vejiga y la uretra realizando uretrocistografía miccional. Además, en presencia de historia de disfunción del tracto urinario inferior de ser posible se valorará la realización de uretrocistoscopia y estudio urodinámico. Ante una vejiga neurogénica con reflujo urinario se intentará estabilizar la función vesical antes del trasplante. Se realizará nefrectomía de riñones primitivos en el caso de hipertensión arterial severa, reflujo vésico ureteral con uréteres muy largos, infecciones recurrentes del tracto urinario o proteinuria masiva.

Una vez que se han resuelto todas las posibles contraindicaciones, estos pacientes son incluidos en una lista de espera (en caso de no tener DV) donde figura el nombre, grupo sanguíneo, tipaje HLA, número de transfusiones, estudio virológico, etc. En nuestro país estos datos se renuevan mensualmente para mantener actualizada la lista de espera de trasplante.

Técnica quirúrgica

Los preparativos para el trasplante incluyen la corrección de las anomalías urológicas, inmunizaciones, estudio vascular e inmunológico. Es necesario completar las inmunizaciones sistemáticas, en particular las de virus vivos que deben administrarse entre uno y dos meses antes del TR. Las peculiaridades pediátricas del árbol vascular obligan a realizar un riguroso estudio del territorio de la vena cava inferior e ilíacas, e indagar si el niño, en algún momento de su vida, tuvo implantado un catéter en dicho territorio. Se seguirá la misma técnica quirúrgica que en el adulto cuando el peso del niño a trasplantar sea igual o superior a 20kg. Si el peso fuera menor existen algunas variantes técnicas. Casi siempre se colocará el injerto de forma extraperitoneal cuando el peso del receptor sea superior a 20 kg. Las anastomosis vasculares se realizan a los vasos ilíacos y/o hipogástricos. Incluso, a veces, a aorta y vena cava inferior. Se realizan de forma término- lateral. Si el peso del receptor es inferior a 10 kg es mejor colocar el riñón intraabdominal, detrás de ciego y colon ascendente. En niños con un peso comprendido entre 10-20 kg, su espacio retroperitoneal podría alojar un riñón

pequeño y los vasos se pueden anastomosar aorta terminal y vena cava o íliaca común.

Otra técnica empleada es la realización del trasplante en bloque realizando la sutura con la aorta y la vena cava del donante y generalmente manteniendo ambos uréteres en un parche de vejiga que es el que se utiliza para reinsertar en la vejiga del paciente.

Consideraciones anestésicas

Es importante, durante la intervención, una atención cuidadosa a un volumen intravascular adecuado. Un defecto de volemia aumentaría el riesgo de trombosis vascular o necrosis tubular aguda. Un exceso de volemia podría producir problemas en los parámetros respiratorios (edema agudo de pulmón). La presión venosa central y la arterial estarán monitorizadas. La PVC se mantendrá entre 10-14cm H₂O. Se pueden administrar cristaloides o coloides antes de desclampar con el fin de evitar la hipotensión y lograr una buena perfusión renal. Se administrará furosemida durante las anastomosis a dosis de 2-4mg/kg para favorecer la diuresis posterior al desclampaje. En el período de postrasplante se vigilará estrictamente la diuresis. La PVC no debe bajar de 6 cm H₂O. Se repondrá el volumen perdido de diuresis con suero salino fisiológico al 0.9%. La fluidoterapia se puede empezar a disminuir una vez se restablece la función renal.

Pautas de inmunosupresión

La inmunosupresión tiene como objetivo evitar el rechazo del injerto y es un factor esencial en la supervivencia tanto del injerto como del paciente. Aunque no existe unanimidad en los protocolos de inmunosupresión, en general se utiliza una pauta enérgica, ya que los niños tienen mayor incidencia de rechazo. Los niños se benefician de igual manera que los adultos de los avances terapéuticos de los últimos años, pero sin las ventajas y la seguridad que lo hacen los pacientes de mayor edad.

Con frecuencia los ensayos clínicos excluyen a los pacientes pediátricos, son insuficientes los estudios de farmacocinética de los nuevos inmunosupresores en niños

e incluso en la práctica diaria su administración es difícil por falta de dosis que se ajusten al peso de los más pequeños; todo ello supone mayor dificultad en el tratamiento inmunosupresor, a lo que se suma una mayor respuesta inmunológica y un potencial mayor de desarrollar infección al carecer por su corta edad de inmunidad adquirida frente a diversas enfermedades. La tendencia en los últimos años es a inducir con antagonistas de los receptores de interleucina 2 (IL-2) y continuar con triple terapia: anticalcineurínico, micofenolato mofetil y dosis bajas de esteroides. Los pacientes con alto riesgo inmunológico suelen ser inducidos con anticuerpos policlonales antilinfocitos o antitimocitos.

Tratamiento de Inducción.

La mayoría de las pautas incluyen una terapia de inducción encaminada a las profilaxis del rechazo y que generalmente incluye la utilización de anticuerpos monoclonales o policlonales asociados a metilprednisolona y micofenolato. Habitualmente se introduce la ciclosporina o el tacrolimus una vez que la creatinina plasmática ha descendido por debajo de 2 mg/dl. Es frecuente el tratamiento de inducción, con o sin retraso en el inicio de los anticalcineurínicos, y cada vez son más utilizados los anticuerpos monoclonales antirreceptor de interleuquina 2 (IL-2).

El basiliximab es un anticuerpo quimérico humano/ratón y el daclizumab es un anticuerpo humanizado frente al mismo antígeno. Este permite una protección inicial potente frente al rechazo agudo, al impedir la activación de los linfocitos T hasta alcanzar niveles adecuados de inmunosupresión de mantenimiento; facilita retrasar la utilización de fármacos con riesgo de nefrotoxicidad, como los anticalcineurínicos, sobre todo en los casos con función inicial retardada del injerto. Existe riesgo mayor de desarrollo de tumores y/o infección al aumentar la inmunosupresión. Dentro de los inmunosupresores utilizados estuvieron los anticuerpos monoclonales OKT3, que en nuestro medio era conocido como IORT3 (un anti CD3 murino), también utilizados como tratamiento del rechazo corticoresistente.

Su uso viene limitado por la posibilidad de que se produzcan anticuerpos (Ac) anti OKT3 y los efectos adversos, que incluyen fiebre, escalofríos, hipotensión, diarrea, náuseas, edema pulmonar, meningitis aséptica o cefalea, y que pueden ser minimizados con el uso concomitante de esteroides, acetaminofen y difenhidramina. Los anticuerpos policlonales son un grupo de fármacos obtenidos del suero de animales inmunizados con células humanas (linfocitos o timocitos). Resultan eficaces también como tratamiento antirrechazo, siendo la mejor respuesta con globulina antitimocítica (Timoglobulina) frente a la globulina antilinfocítica (ATGAM) tanto en inducción como en el tratamiento de rescate.

Tratamiento de mantenimiento

Como tratamiento de mantenimiento es frecuente la triple terapia, que incluye un anticalcineurínico (tacrólimo o ciclosporina), un antilinfoproliferativo (micofenolato mofetilo) y esteroides. Existe una fuerte tendencia a minimizar en lo posible el empleo de esteroides. La sospecha de nefropatía crónica del injerto y la posible implicación de nefrotoxicidad, nos obliga a sustituir el anticalcineurínico por inmunosupresores como el sirolimus o el everolimus. Otros protocolos incluyen la rapamicina desde el principio del trasplante retirando el anticalcineurínico en el tercer mes de la evolución del injerto.

Complicaciones del trasplante pediátrico

Desde los primeros trasplantes, existieron numerosos fracasos por complicaciones de diversas causas. En el decursar del tiempo, los nuevos avances en el tratamiento inmunosupresor, en las técnicas quirúrgicas así como en los métodos diagnósticos han llevado a una supervivencia actuarial del paciente a un año del trasplante superior al 95% y a más del 70% la supervivencia del injerto.

Las complicaciones postrasplante dependen de diversos y múltiples factores: el momento evolutivo del trasplante, la enfermedad renal primaria, la función renal del injerto, entre otros, pudiendo verse afectada únicamente la función del injerto (complicaciones renales), o bien la de otros órganos (complicaciones extrarenales). Así mismo también podríamos clasificarlas en complicaciones médicas y quirúrgicas.

Complicaciones Médicas

- **Complicaciones Renales**

Son las que afectan la función del injerto y ponen en riesgo su supervivencia. Con frecuencia los mecanismos implicados son inmunológicos como ocurre en el rechazo y en la recurrencia de la enfermedad renal de base. A veces, la disfunción del injerto se debe a la toxicidad de los fármacos empleados y en los trasplantes de evolución prolongada, la disfunción crónica del injerto es multifactorial. La frecuencia del rechazo ha disminuido en virtud de los nuevos fármacos inmunosupresores y el mejor conocimiento de la respuesta inmune.

El rechazo es la complicación más frecuente de un TR, este se clasifica en rechazo hiperagudo, rechazo agudo y rechazo crónico o Nefropatía crónica del injerto. Rechazo hiperagudo, es muy raro y es aquel que ocurre en el momento del desclamlaje o en las primeras 24 horas tras el trasplante. Se produce porque el paciente tiene anticuerpos citotóxicos al estar sensibilizado, bien por un trasplante anterior o por transfusiones sanguíneas previas. Es excepcional que ocurra desde la utilización sistemática de la prueba cruzada o Cross Match. Es el prototipo de rechazo vascular porque los anticuerpos van dirigidos contra las células endoteliales de los vasos del injerto. Produce un infarto hemorrágico con trombosis y pérdida del injerto.

Existe una forma conocida como “rechazo acelerado” que se produce por una sensibilización previa ocurrida antes del trasplante sin que existan anticuerpos circulantes detectables en la prueba cruzada. En nuestra casuística hemos tenido 2 casos de rechazo hiperagudo con Cross Match negativo-Rechazo agudo celular y vascular.

El rechazo agudo se ha clasificado en función del mecanismo inmunológico que da lugar al mismo en rechazo agudo celular cuando esta mediado por células y vascular o humoral cuando se produce por anticuerpos dirigidos contra las células del donante. El rechazo agudo celular es el más frecuente, suele ocurrir en las primeras fases del trasplante. La lesión histológica afecta fundamentalmente al intersticio y se traduce en

un edema con infiltración de leucocitos y linfocitos. A nivel tubular la lesión típica se conoce como tubulitis. Los glomérulos pueden no afectarse o presentar una lesión, que se denomina glomerulopatía aguda del trasplante. A nivel vascular la lesión que suele encontrarse es una invasión por linfocitos y células espumosas que ocupan la luz tubular y el endotelio. El Rechazo vascular es menos frecuente y se debe a la presencia de anticuerpos contra antígenos del injerto. La lesión característica es la arteritis necrotizante con focos de necrosis fibrinoide.

La inmunofluorescencia muestra depósitos de IgG, IgM y C3 en la pared de las arterias. El endotelio está afectado gravemente y son frecuentes las trombosis vasculares. Secundariamente pueden aparecer infartos corticales y hemorragias en el intersticio. Los síntomas del rechazo agudo son la fiebre, oliguria, HTA, ascenso de creatinina, dolor a la palpación, aunque con la inmunosupresión actual las manifestaciones de rechazo agudo se han ido atenuando, siendo menos expresivo el cuadro.

Los elementos de ayuda diagnóstica son hoy más precisos y ayudan a compensar la poca clínica que vemos en la actualidad. La ecografía doppler es muy útil y sobre todo su utilización secuencial nos facilita datos de mucho valor diagnóstico, como son las alteraciones del flujo y de la resistencia al mismo que aparece en el rechazo. La biopsia es el procedimiento más fiable en el diagnóstico del rechazo. Actualmente la clasificación del rechazo utilizada es la que se conoce como Banff, que establece unos grados tanto en el rechazo agudo como para el rechazo crónico del I al III en función de criterios meramente histológicos. Para hacer un diagnóstico diferencial entre rechazo vs nefropatía de novo, toxicidad por ciclosporina o tacrolimus, necrosis tubular aguda, recurriremos a la biopsia renal.

- **Retardo en la función renal inicial del injerto.**

Se emplea este término para definir una situación de oliguria o anuria postrasplante, con necesidad de diálisis en la primera semana. Generalmente está relacionado con isquemias frías prolongadas que favorecen la necrosis tubular aguda. Es un factor

pronóstico negativo en la supervivencia del injerto e implica un aumento de la morbilidad.

- **Recurrencia de la enfermedad renal**

La recurrencia de la enfermedad de base es causa de la pérdida del injerto en 5 al 15 % de las series pediátricas, describiéndose como la cuarta causa más frecuente de pérdida del injerto. Hay diversas enfermedades metabólicas o inmunológicas que pueden reaparecer en el injerto, pero no siempre se acompañan de enfermedad clínica y/o causan la pérdida del mismo por ello no deben ser contraindicación para el trasplante, excepto para el TR de DV donde debe ser cuestionable y no debería ofertarse. La recidiva de GESF es la causa más frecuente de pérdida de injerto por recurrencia, siendo este riesgo mayor en niños que en adultos.

Los pacientes con GESF debida a mutaciones genéticas tienen menor tasa de recurrencia después del trasplante. En el caso de la hiperoxaluria primaria tipo 1, el TR aislado tiene unos resultados decepcionantes, puesto que los depósitos de oxalatos movilizados y producidos de nuevo acaban con la pérdida del injerto. El trasplante hepatorenal que aportará la enzima deficitaria será el tratamiento de elección en el paciente con hiperoxaluria primaria tipo 1 y ERC, y el trasplante hepático anticipado en aquellos casos sin fracaso renal. En casos de SHU atípico, es obligado el estudio exhaustivo de las proteínas del complemento antes de intentar un TR aislado.

- **Toxicidad por medicamentos**

El empleo de la Ciclosporina y el Tacrolimus tuvo un gran impacto en la supervivencia del injerto y en el pronóstico, pero añadió nueva patología clínica e histológica, debido a su nefrotoxicidad.

- **Infecciones**

Es la primera causa de mortimorbilidad en el primer año del trasplante.

- Bacterianas. Muy comunes durante el primer mes postrasplante, sobre todo las de la herida quirúrgica, respiratorias y urinarias.
- Víricas. La infección por Citomegalovirus (CMV) es la más frecuente independientemente de la edad. Suele manifestarse de 1-3 meses postrasplante. Suele ser primaria, transmitida por transfusiones, infección latente reactivada por el efecto de la inmunosupresión, sobre todo cuando se utilizan los anticuerpos monoclonales y policlonales. El 90% se autolimitan y son asintomáticas; en 5-10 % pueden causar la muerte. Pueden provocar la pérdida del injerto de forma directa.
- Micóticas. La aparición de infecciones micóticas asociadas a la administración de antibióticos de amplio espectro y de corticosteroides es un hecho bien establecido.

- **Hipertensión Arterial**

De etiología multifactorial:

- Corticoterapia. Podría estar relacionado con la reactividad vascular, aumento de la actividad de la bomba sodio-potasio y aumento del volumen plasmático.
- Ciclosporina. Se observa aumento de la resistencia vascular y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- Estenosis de la arteria renal. Raro. Para el diagnóstico se realizará un estudio con Eco-Doppler.

Neoplasias Malignas Estos niños tienen mayor incidencia de tumores. Principalmente Síndrome linfoproliferativo, linfomas no Hodking, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel y carcinoma hepatobiliar

- **Quirúrgicas**

Las complicaciones quirúrgicas ponen en peligro la supervivencia del injerto. Las más frecuentes son las urológicas y las vasculares.

- **Urológicas**

- **Fístula urinaria.** Las ureterales se deben a necrosis isquémica, como consecuencia de una lesión vascular, frecuentemente ocurrida durante la nefrectomía del donante o incluso a una reacción de rechazo. La fístula calicial es rara y suele ser producida por un infarto renal secundario a ligadura de una arteria polar durante la extracción. La fístula vesical se debe generalmente a un cierre defectuoso de la cistostomía.

- **Obstrucción ureteral.** Cuando hay ascenso de creatinina en ausencia de signos clínicos de rechazo se debe sospechar esta complicación. Se puede presentar de forma precoz, puede deberse a edema, a necrosis distal del uréter o a un exceso de tensión ejercida durante el momento del trasplante. Se debe proceder a la exploración quirúrgica inmediata. El objetivo es restablecer un drenaje urinario normal, lo cual depende de la viabilidad del uréter. Si la permeabilidad del uréter es dudosa, se procede a drenaje por nefrostomía, postergando el tratamiento quirúrgico de la obstrucción ureteral. La reparación se hace por medio de una reimplantación del uréter en vejiga, o mediante una anastomosis uretero ureteral, utilizando el uréter del receptor. La obstrucción tardía se puede presentar bien a nivel de la unión ureteropielica (que suele requerir de tratamiento quirúrgico reconstructivo definitivo) o ureterovesical (generalmente responde a dilatación ureteral) o secundario a la formación de cálculos.

- **Reflujo vesico ureteral post-trasplante.** El RVU tras el TR puede ser a los riñones nativos y/o al propio injerto renal. Sus consecuencias son las mismas que las del reflujo vesicoureteral primario, aunque las pielonefritis sobre los injertos renales (habitualmente procedentes de fallecido de adultos) producen nefropatía por reflujo con menos frecuencia que las pielonefritis sobre riñones infantiles en crecimiento. El mayor porcentaje de reflujo vesico-ureteral postrasplante en la edad pediátrica, se relaciona con la mayor frecuencia de patología ureterovesical en los niños receptores del trasplante. La realización de un túnel submucoso más amplio durante el implante, en aquellos niños con patología ureterovesical pretrasplante, podría reducir el porcentaje de esta complicación.

- **Vasculares**

a) Trombosis. Son menos frecuentes pero casi siempre conllevan la pérdida del injerto. Son más frecuentes cuanto menor edad tiene el receptor y menor es su peso ya que los vasos también son más pequeños. La trombosis arterial y venosa puede presentarse en el postoperatorio inmediato, ya sean por razones técnicas o inmunológicas o por compresión venosa. El síntoma inicial es la anuria.

b) Estenosis de la arteria renal. La estenosis de la arteria renal (EAR) produce una reducción del flujo renal que puede conducir a un deterioro de la función del injerto o a hipertensión arterial secundaria, que predispone incluso a la trombosis. La incidencia de hipertensión arterial secundaria a la EAR varía de un 6 a un 20 % y se ha descrito con mayor frecuencia en donantes pediátricos pequeños. Esta complicación ha disminuido a medida que han mejorado las técnicas quirúrgicas y la preservación del injerto. Cuando la estenosis es debida a problemas relacionados con las técnicas quirúrgicas, la hipertensión aparece precozmente, pero si la estenosis es tardía, se debe principalmente a lesiones arterioscleróticas y/o fenómenos inmunológicos. La auscultación de un soplo o el agravamiento de la HTA previa, nos pueden hacer sospechar la presencia de una estenosis de la arteria renal, así como la insuficiencia renal aguda al utilizar un IECA como tratamiento inmunosupresor. La ecografía doppler, es de gran utilidad en el diagnóstico, aunque el diagnóstico definitivo requiere la realización de una arteriografía que servirá además para corregir la estenosis por medio de una angioplastia transluminal o en algunos casos se requerirá de cirugía vascular.

c) Hemorragias agudas. Generalmente es una complicación derivada del sangrado de pequeños vasos no reconocidos durante la intervención quirúrgica. También puede estar relacionada con una alteración de los factores de la coagulación (disminución de la agregación plaquetaria o por el uso previo de heparina en una sección de hemodiálisis). La hemorragia también puede ser causada por una dehiscencia de las suturas vasculares o incluso por infección, como es el caso del aneurisma micótico. El cuadro clínico cursa con anemia e inestabilidad hemodinámica en las primeras horas

del postrasplante. Además de pérdidas hemáticas abundantes a través del drenaje quirúrgico, si el sistema de drenaje ya ha sido retirado a se ha obstruido puede presentarse empastamiento y dolor en la zona del injerto.

d) Linfocele. Se forman por acumulo de linfa en el retroperitoneo, debido a que en el momento de la disección de los linfáticos para preparar la fosa ilíaca, se realizan ligaduras inadecuadas. El diagnóstico es por ecografía. Pueden llegar a comprimir el uréter produciendo una obstrucción extrínseca del mismo. El tratamiento consiste en la marsupialización hacia la cavidad peritoneal.

- **Otras complicaciones quirúrgicas**

a) Rotura aguda del injerto. Es una complicación grave que suele ocurrir en el postoperatorio inmediato. Se caracteriza por dolor brusco en la zona del injerto, hipotensión arterial y oliguria. Dentro de sus causas están el rechazo intersticial agudo, la necrosis tubular, la biopsia renal precoz y aquellas situaciones que producen congestión vascular renal.

b) Infección de la herida quirúrgica. La incidencia se sitúa entre el 1-2% de los trasplantes según algunos autores, esta complicación pudiera prevenirse con el empleo de profilaxis antimicrobiana preoperatoria o en el acto del trasplante, en nuestro protocolo se establece el uso de cefalosporina de primera generación.

Podemos concluir en este trabajo que independientemente de los avances tecnológicos en el tratamiento de la ERC en la edad pediátrica con diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria y automatizada), se asocia con escaso crecimiento pondo estatural, retardo puberal y pobre calidad de vida, es por ello que el tratamiento optimo de la ERCt es el TR, incluso antes de la entrada en un plan de crónicos.

Los pacientes pediátricos trasplantados con buena función del injerto pueden alcanzar una rehabilitación física y psicosocial mucho más efectiva que con un método dialítico, siendo la diálisis una etapa de tránsito para que en un menor tiempo posible puedan recibir un TR exitoso. El consenso actual indica que el TR es el método electivo para el

tratamiento y la rehabilitación del niño urémico, alcanzando una adecuada capacidad cognoscitiva y un incremento de su autoestima relacionada con la restauración de su crecimiento y desarrollo.

Referencias Bibliográficas:

1. Dion M, Rowe N, Shum J, Weernink C, Felbel S, McAlister V. Donation after cardiac death pediatric en bloc renal transplantation. *J Urol*. 2015; vol.5, no.1, pp.281-5.
2. Fananapazir G, Tse G, Corwin M, Santhanakrishnan C, Perez R, Mc Gahan J. Pediatric En Bloc Kidney Transplants: Clinical and Immediate Postoperative US Factors Associated with Vascular Thrombosis. *Radiology*. 2016; vol.279, no.3, pp.935-42.
3. Li Y, Li J, Fu Q, Deng R, Liu L, Yuan X. En bloc dual kidney transplantation from pediatric donors after cardiac death: initial experience in China. *Urol Int*. 2014; vol.93, no.4, pp.482-6.
4. Mwipatayi B, Leong C, Subramanian P, Picardo A. En bloc kidney transplant from an 18-month-old donor to an adult recipient: Case report and literature review, *Int J Surg Case Rep*. 2013; vol.4, no.11, pp. 948-51.
5. Medeiros M, Muñoz R. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011; vol.68, no.4, pp.239-41.
6. Milladipour A, Rezaei Hemami M. Renal Function Assessment in Adults with Recurrent Calcium Kidney Stone Disease. *J Nephrol Ther*. 2012; vol.2, no.4, pp.121.
7. Peng F, Yu S, Peng L, Xie X, Gao C, Tan L. Transplantation of en bloc kidneys from cardiac deceased small pediatric donors: 2 case reports and literature review. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014; vol.39, no.2, pp.204-8.
8. Raza S, Ravula P, Hakeem A, Lodge P, Baker R, Ahmad N. En bloc kidney transplant from young pediatric donors: a scope to increase the donor pool. *Exp Clin Transplant*. 2014; vol.12, no.3, pp.261-4.
9. Whittaker V, Gruessner R. Bloc Kidney Transplants from Pediatric Donors into Children-An Underutilized Transplant Option? *J Pediatr*. 2016; pp.173:9-10.

10. Winnicki E, Dharmar M, Tancredi D, Butani L. Comparable Survival of En Bloc versus Standard Donor Kidney Transplants in Children. *J Pediatr.* 2016; no.173, pp.169-74.
11. Zhao W, Zhang L, Zhu Y, Chen Y, Zhu F, Shen Q. En bloc kidneys transplanted from infant donors less than 5 kg into pediatric recipients. *Transplantation.* 2014; vol.97, no.5, pp. 555-8.
12. Mármol Alexander, Enamorado Antonio, Hidalgo Olga, Gutiérrez Francisco, Leyva Cristian, Borroto Gerardo, Valdivia Julio, Florín Jose, Hernández Milagros, Curbelo Leonardo, Matos Andres, Serra Julio. Chang Arturo. Trasplante renal con donante vivo, 2015-2018, Cuba. *Rev Mexicana de Tx* 2019; 8 (supl 1). S 170. ISSN: 2007-6800. www.medigraphic.org.mx
13. Mármol Alexander, Enamorado Antonio, Hidalgo Olga, Gutiérrez Francisco, Leyva Cristian, Borroto Gerardo, Valdivia Julio, Florín José, Hernández Milagros, Curbelo Leonardo, Matos Andres, Serra Julio. Chang Arturo. Trasplante renal con donante cadáver, 2015-2018, Cuba. *Rev Mexicana de Tx* 2019; 8 (supl 1). S 171. ISSN: 2007-6800. www.medigraphic.org.mx

PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE TRASPANTE RENAL.

Julio Valdivia Arencibia, Alexander Mármol Sónora, Daymiris Méndez Felipe, Lázaro Capote Pereira, Cristian Leyva De la Torre, Lianet Noa Fernández, Ernesto Delgado Almora, Sandra Arencibia Larin, Carlos Gutiérrez Gutiérrez

¿Qué es un trasplante renal?

El trasplante renal (TR), es la terapéutica de elección para la mayoría de los enfermos con ERCA en diálisis. Consiste en implantar en un receptor uno, o a veces los dos riñones. El donante renal puede ser un fallecido o, dado que el riñón es un órgano par, también puede ser procedente de un vivo, emparentado o no emparentado. El riñón injertado puede iniciar la diuresis en el mismo acto quirúrgico, o retrasarla durante un periodo de días o semanas hasta que se recupere de la necrosis tubular aguda (NTA). La misma es una alteración que si se presenta produce oligoanuria, siendo necesaria la diálisis en los primeros días postrasplante, y que se resuelve espontáneamente en días o semanas.

Cuando se dice, si se presenta, se relaciona con el acto de apoyo dialítico, lo cual no quiere decir que no esté presente histológicamente, por ello es que algunos autores prefieren denominarle: tubulopatía con diuresis conservada o no. En otras palabras, el termino NTA se usa más para los pacientes que requieren de la diálisis.

Los resultados del trasplante renal dependen de varios factores entre los que destacan la compatibilidad HLA-DR, la edad del donante y del receptor, donante vivo (DV) o fallecido (DF), el porcentaje de anticuerpos citotóxicos, primero o segundo trasplante, el efecto centro y fundamentalmente la inmunosupresión. Por ello, se debe buscar la mejor compatibilidad HLA-DR posible y las mínimas diferencias de edad y peso entre donante y receptor. No existen muchos criterios de exclusión para TR, y realmente sólo la arteriosclerosis generalizada, de alta incidencia en el enfermo renal crónico, y la enfermedad tumoral maligna contraindican absolutamente el TR.

¿Cómo clasificamos los rechazos?

El rechazo inmunológico es la principal complicación tras el TR. Puede ser clasificado de cuatro formas: hiperagudo, acelerado, agudo, y crónico:

– El rechazo hiperagudo puede ocurrir durante o inmediatamente después de la revascularización del injerto, generalmente en las primeras horas, siendo necesaria la extirpación del injerto (incidencia: 0,1- 1%); Mientras que el rechazo acelerado, de características patogénicas similares al hiperagudo, aparece generalmente en la primera semana postrasplante. – El RA, se produce generalmente entre la primera y la duodécima semana postrasplante, aunque puede aparecer después de meses e incluso años. Si aparece después del tercer mes se denomina RA tardío. El diagnóstico se puede realizar por ecografía, aunque la exploración fundamental para el diagnóstico correcto es la biopsia renal.

Existen dos tipos de rechazo desde el punto de vista histológico: tubulointersticial y vascular, con cuatro graduaciones cada uno: incipiente, grado I, II, y III (clasificación de BANFF). Los síntomas clásicos son fiebre, a veces, únicamente existe un aumento de la creatinina sérica, sin otra sintomatología, y el diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con la nefrotoxicidad por ciclosporina. Otras, no existe función renal del injerto, y el paciente está en NTA, siendo el diagnóstico más complicado, ya que si la oligoanuria persiste hay que realizar una biopsia para confirmar que se trata de un RA sobreimpuesto a la NTA y descartar la nefrotoxicidad por ciclosporina, cuyo efecto vasoconstrictor también puede prolongar la misma.

La disfunción crónica tardía del injerto anteriormente llamado como rechazo crónico, es la pérdida lenta y progresiva e inexorable de la función renal del injerto. En la actualidad recibe el nombre de disfunción crónica tardía del injerto y es la principal causa de pérdida del injerto después del primer año del trasplante. Es un problema inmunológico siendo el rechazo agudo (su incidencia, tiempo de aparición y recuperación) el principal factor de riesgo, aunque factores no inmunológicos y de adaptación (edad, sexo, peso, infección por CMV) pueden jugar un papel secundario

pero importante. Clínicamente se presenta como un deterioro de la función renal acompañado de proteinuria e hipertensión arterial. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la hipertensión arterial (estenosis de la arteria renal del injerto), la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina, que también produce fibrosis intersticial y con las glomerulonefritis de novo o de recidiva. Uno de los graves problemas que complica el manejo clínico del paciente es la nefrotoxicidad crónica de los anticalcineurínicos, ciclosporina y tacrolimus, que a veces es indistinguible del rechazo crónico, además de contribuir a su desarrollo.

Aunque hoy se considera que, con el TR, se puede alcanzar una supervivencia del injerto a un año en torno al 90%, la pérdida posterior del injerto, con una tasa de aproximadamente un 5% al año, sigue constituyendo un problema de difícil solución, por lo que aún se precisa estrategias más selectivas, con menos efectos secundarios y de esta forma prevenir el rechazo crónico a largo plazo.

¿Qué entendemos por disfunción crónica tardía del injerto?

Eliminación del término «nefropatía crónica del trasplante». Nuevas definiciones.

A lo largo del seguimiento postrasplante muchos pacientes muestran un deterioro lento y progresivo de la función renal conocido como disfunción crónica del trasplante renal o disfunción crónica tardía. Esta alteración es, junto con la muerte del paciente, la causa más frecuente de pérdida del injerto, e influye de forma significativa en la incidencia de la ERCA. La disfunción crónica tardía contribuye a la pérdida anual de un 3-5% de injertos y, si bien es una causa poco frecuente de pérdida de injerto en el primer año (< 10%), con el tiempo va aumentando su frecuencia, y supera el 30% como causa de las pérdidas a los 2 años. En muchas ocasiones esta alteración se acompaña de proteinuria (que puede alcanzar el rango nefrótico) y de hipertensión arterial.

Los factores etiopatogénicos que contribuyen a su aparición son diversos. Los fármacos inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A/tacrolimus), debido a su efecto nefrotóxico, son un factor que contribuye a la disfunción crónica tardía. La recurrencia de la enfermedad de base y otras enfermedades que suelen afectar a riñones nativos

(nefropatía obstructiva, infecciones, hipertensión arterial), así como la glomerulonefritis de novo pueden reducir la supervivencia del injerto. Con todo, estudios recientes han evidenciado una prolongación significativa de la vida media del injerto, y las causas pueden ser un menor número de episodios de rechazo agudo, un mejor conocimiento y control de otros factores que pueden incidir en su desarrollo y la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores.

La patogenia evolutiva de la disfunción crónica tardía es similar, independientemente de la causa que produzca la lesión inicial. El efecto de las distintas citosinas y factores de crecimiento favorece la proliferación de matriz extracelular, el remodelado y la aparición y/o progresión de fibrosis. Los hallazgos en las biopsias de pacientes con disfunción crónica tardía muestran fibrosis intersticial, atrofia tubular, hiperplasia vascular y esclerosis glomerular, que no son más que la expresión inespecífica de agresiones sobre el injerto. Su gravedad varía en función del número de factores lesivos, la repetición en el tiempo y la capacidad de reparación del riñón trasplantado.

En la primera reunión del grupo de Banff del año 1991, se decidió abandonar el término «rechazo crónico» y se introdujo el de «nefropatía crónica del trasplante» para referirse a los cambios crónicos del injerto. Se argumentó que estos cambios crónicos podían ser debidos a factores inmunitarios y no inmunitarios, como la edad del donante o la nefrotoxicidad por fármacos. El término «nefropatía crónica» se definió como meramente histológico, caracterizado por la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular que podía acompañarse de lesión vascular crónica caracterizada por el engrosamiento de la íntima arterial. Este término fue adoptado rápidamente por la comunidad de trasplante, pero, paulatinamente, fue utilizándose de forma inadecuada ya que se consideró la nefropatía crónica del trasplante como una entidad clínica, e incluso como una enfermedad específica.

El conocimiento de otras entidades clinicopatológicas independientes que pueden conducir a la pérdida del injerto, como el rechazo humoral crónico, ha propiciado la redefinición de la nefropatía crónica del trasplante. Así, en la reunión de Banff de 2005 se decidió eliminar el término «nefropatía crónica del trasplante» porque dificultaba una

descripción más detallada de las causas de fracaso tardío del injerto. Se recomendó que en todos los casos de disfunción tardía se revisara la posibilidad de obtener un diagnóstico específico. Para aquellos casos en los que no es posible detectar una causa específica, se añadió la categoría de «fibrosis intersticial y atrofia tubular de origen inespecífico».

¿Qué es el rechazo humoral?

El Rechazo Humoral (RH) es una forma de rechazo del injerto mediada por la formación de anticuerpos citotóxicos anti-donante contra antígenos HLA clase I y en menor medida clase II, y que conlleva generalmente un peor pronóstico. Se describen clásicamente tres formas de presentación de RH.

El Rechazo humoral hiperagudo, que aparece inmediatamente tras el trasplante, y se debe a niveles muy elevados de anticuerpos antidonante preformados y que actúan sobre el endotelio provocando destrucción vascular y necrosis del injerto. Hoy en día muy infrecuente. - Rechazo Humoral Agudo (temprano o acelerado): que aparece en los primeros días o semanas y que se presenta como una disfunción del injerto. - Rechazo Tardío Mediado por Anticuerpos. Durante mucho tiempo solamente se prestó atención a los mecanismos celulares en el rechazo agudo y crónico del injerto, pero sin embargo hoy en día hay cada vez más evidencias del papel fundamental que juega la respuesta humoral en el rechazo del órgano trasplantado.

El Rechazo Humoral Agudo (RAH) conlleva, en general, un peor pronóstico que el Rechazo Agudo Celular (RAC). Sin embargo, algunos autores han demostrado que, si se instaura un tratamiento adecuado y se recupera del episodio agudo de RH, el pronóstico es similar. Por ello es fundamental establecer criterios estandarizados para el diagnóstico del RAH y poder reconocer adecuadamente esta entidad, debido a que requiere un tratamiento intenso y específico y este debe de instaurarse lo antes posible. La identificación de marcadores patológicos específicos de rechazo mediado por anticuerpos ha sido uno de los objetivos en la última década en la patología del trasplante.

Halloran et al. a principios de 1990 describieron la triada: disfunción del injerto, neutrófilos en capilares peritubulares y presencia de anticuerpos antidonante de tipo HLA tipo I y que definía una entidad nueva distinta a el rechazo agudo clásico y al rechazo hiperagudo. Posteriormente Trpkov et al. describen una serie de marcadores histológicos que incluyen vasculitis severa, glomerulitis, trombos, necrosis fibrinoide, infartos y presencia de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) en capilares peritubulares, y que él define como específicos de rechazos asociados a presencia de anticuerpos anti-HLA clase I. En otras series publicadas recientemente se definen las características histológicas de RAH que concuerdan en su mayor parte con las antes descritas (PMN en capilares peritubulares, glomerulitis, trombos, necrosis fibrinoide en arterias o glomérulos e incluso tubulitis con neutrófilos). Magil y Tinckam en una revisión de 23 biopsias con RAH, y posteriormente Colvin, sugieren que debe de incluirse también como criterio diagnóstico la presencia de monocitos/macrófagos en glomérulos y en el componente intersticial.

¿Qué es la necrosis tubular aguda (NTA)?

La NTA es la principal causa de disfunción aguda del injerto renal en el post- operatorio inmediato, afectando entre un 15 y un 40% de los trasplantes de DF y a menos de un 5% de los de donante vivo. Obedece a causas múltiples entre las que cabe destacar una situación hemodinámica y un tratamiento inadecuados del DF, unos tiempos de isquemia y de sutura prolongados, una hemodinámica subóptima en el postoperatorio inmediato y las alteraciones derivadas de la isquemia-reperfusión. La administración precoz de los fármacos anticalcineurínicos, ciclosporina y tacrolimus, se ha relacionado con un riesgo aumentado de desarrollo de NTA postrasplante, así como el trasplante de riñones de donante a corazón parado o de edad avanzada.

El diagnóstico se basa en la exclusión de otras causas de fracaso funcional del injerto debidas a factores prerenales, trombosis arterial, obstrucción de la vía urinaria, rechazo del injerto o nefrotoxicidad

Los pacientes con NTA cursan con oliguria, aunque con frecuencia mantienen la diuresis conservada, a pesar de lo cual suelen requerir diálisis. Las exploraciones auxiliares, como el angiorenograma isotópico o la eco-Doppler renal demuestran una perfusión conservada del injerto y la ausencia de una vía urinaria obstruida. Estas exploraciones deberán repetirse periódicamente, mientras persista el fracaso renal, con la finalidad de diagnosticar otras lesiones sobreañadidas. En los pacientes con NTA está indicada la realización de una biopsia renal a partir de la semana del trasplante para descartar la presencia de rechazo agudo sobreañadido o nefrotoxicidad, debiendo efectuarse más precozmente, a partir del tercer día, en pacientes considerados de alto riesgo inmunológico, tales como retrasplantes, pacientes hiperinmunizados o con prueba cruzada positiva con sueros históricos, por el riesgo aumentado de presentar rechazo agudo acelerado.

La NTA incrementa el potencial inmunógeno del injerto al inducir la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio capilar y de antígenos de clase II en el epitelio tubular e incrementar la expresión de antígenos de clase I. Consecuentemente, aunque no de manera unánime, se ha señalado una incidencia aumentada del rechazo agudo en estos pacientes. Esto ha derivado en el empleo, por diversos grupos de trasplante, de protocolos de cuádruple terapia secuencial, incluyendo globulinas antilinfocitarias, azatioprina, prednisona y ciclosporina con el doble objetivo de asegurar una eficaz inmunosupresión y demorar la introducción de la ciclosporina por su potencial nefrotoxicidad.

Los trasplantes que se inician con fracaso del injerto en el postoperatorio inmediato, debido mayoritariamente a NTA, tienen en general una supervivencia disminuida del injerto, comparativamente con los que muestran una función renal inicial conservada. La NTA prolonga la estancia hospitalaria postrasplante, aumenta la morbilidad al acumular los pacientes una mayor inmunosupresión, incrementa los costes del trasplante y se ha señalado en algunas series un incremento de la mortalidad.

La actitud ante la NTA debe ir dirigida a su prevención: asegurar un adecuado tratamiento del donante y del receptor que garanticen una óptima perfusión renal y

acortar en lo posible los tiempos de isquemia. En la NTA instaurada se proporcionará soporte dialítico y una adecuada inmunosupresión acorde con el perfil de riesgo del paciente, evitando en lo posible la nefrotoxicidad; se extremarán las medidas de carácter general propias de todo postoperatorio, procurando un diagnóstico y tratamiento precoces de cualquier complicación añadida.

¿Qué entendemos por rechazo agudo al trasplante renal (RA)?

Es la complicación médica que en mayor medida puede condicionar la supervivencia del injerto a corto y largo plazos. Los nuevos inmunosupresores principalmente micofenolato mofetil y tacrolimus han reducido considerablemente su incidencia (inferior al 20%) y gravedad. Es previsible que esto se traduzca en una mejora de la supervivencia del injerto a medio y largo plazos. Es expresión de la respuesta del sistema inmune frente a los antígenos extraños del riñón trasplantado y aparece habitualmente a partir de la primera semana, en general, durante los 3 primeros meses. No obstante, puede aparecer en cualquier momento evolutivo, inclusive en fases tardías (muchas veces a consecuencia de un mal seguimiento del tratamiento por parte del paciente).

Se sospechará RA ante un deterioro agudo de la función renal no atribuible a factores prerrenales, estenosis arterial, recidiva de la nefropatía, obstrucción de la vía urinaria o nefrotoxicidad. La presencia de fiebre o dolor en el injerto es inhabitual con los actuales inmunosupresores. La aparición de hipertensión arterial y edema, que comúnmente acompañan al RA, se relacionan con el deterioro de la función renal.

El diagnóstico, si bien puede hacerse la biopsia renal, que permite evaluar la gravedad del rechazo al tiempo que excluir la presencia de otras alteraciones parenquimatosas. Existen diversos criterios de valoración de la lesión histológica del RA, uno de los más aceptados es la clasificación de Banff que establece distintos grados en función de la afectación de los compartimientos tubulointersticiales (porcentaje de parénquima renal ocupado por infiltrado inflamatorio, presencia de tubulitis, endotelitis, y glomerulitis).

La precocidad del diagnóstico y del tratamiento puede condicionar el grado de respuesta. Esto explicaría el peor pronóstico de los rechazos agudos tardíos que generalmente se diagnostican en estadios más avanzados. El tratamiento de elección del rechazo es la administración de bolos de esteroides, en dosis que oscilan entre 250 y 1.000 mg al día durante 3 a 5 días consecutivos.

En los pacientes que no responden a los esteroides se recurre a la administración de globulinas antilinfocitarias o del anticuerpo monoclonal.

El tacrolimus parece ser también eficaz como terapia de rescate en pacientes tratados con ciclosporina que no responden a los esteroides o a las globulinas antilinfocitarias

¿Cómo diagnosticamos un rechazo hiperagudo (RHA)?

Se diagnostica en el mismo acto operatorio en el que el riñón no adquiere la consistencia normal, aparece edematoso y de coloración azulada, como consecuencia de coagulación intravascular en el injerto. Es expresión de la reacción de anticuerpos preformados del receptor frente a antígenos presentes en el endotelio vascular del riñón. Es, hoy en día, excepcional desde que se generalizara la prueba cruzada pretrasplante; sin embargo, cuando se produce, es habitualmente intratable e irreversible.

¿Cuándo decimos que el rechazo agudo es acelerado?

Diagnosticado habitualmente en las primeras 48-72 h del trasplante, aparece en pacientes con amplia sensibilización anti-HLA, con antecedentes de pérdidas precoces de trasplantes previos, en trasplantes efectuados con una prueba cruzada positiva con sueros históricos o en pacientes sometidos previamente a transfusiones de donante específicas. Los rechazos acelerados mediados por anticuerpos llevan a la pérdida irreversible del injerto, aunque en algunos casos se han ensayado con éxito plasmaféresis o inmunoadsorción de forma precoz para la eliminación de los anticuerpos; en aquellos en los que la biopsia muestra junto al componente humoral

una participación significativa de respuesta celular que pueden beneficiarse de la administración de globulinas antilinfocitarias

Nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimus

A la eficacia demostrada de los agentes anticalcineurínicos, ciclosporina y tacrolimus, en la prevención del RA unen su potencial nefrotoxicidad (NT), lo que en la práctica obliga a la monitorización de los niveles en sangre para ajustes de dosificación. La NT aguda por anticalcineurínicos puede expresarse por una mayor incidencia y duración de la NTA, especialmente en riñones de donantes de edad avanzada o con lesiones isquémicas previas; o bien por deterioros leves o moderados de la función renal acompañados de hipertensión arterial, hiperuricemia, hipercaliemia y/o acidosis metabólica. Niveles elevados de ciclosporina o tacrolimus en sangre pueden indicar NT. Reducciones graduales de las dosis del fármaco y la monitorización estrecha de los niveles y de la función renal deben permitir confirmar el diagnóstico. De no obtenerse la respuesta prevista estará indicada la biopsia renal. Los hallazgos histológicos de NT por anticalcineurínicos incluyen vacuolización isométrica del epitelio tubular, calcificaciones tubulares y presencia de megamitocondrias.

En arteriolas y arterias de pequeño calibre puede apreciarse vacuolización de los miocitos con focos de hialinización focal o circunferencial. En las arteriolas y capilares glomerulares pueden observarse cambios de microangiopatía trombótica. En las situaciones más evolucionadas de nefrotoxicidad crónica, a los anteriores hallazgos se añade la fibrosis en bandas con atrofia tubular que sigue una distribución radial desde la porción más cortical de la médula hacia la corteza.

¿Qué se entiende por recidiva de la nefropatía originaria en el trasplante renal?

La recidiva de la nefropatía en el injerto debe considerarse ante la aparición de disfunción del injerto sea en la forma de proteinuria, hematuria o reducción del filtrado glomerular. Si bien desde un punto de vista conceptual cualquier nefropatía de base inmunológica o metabólica puede reaparecer en el injerto, en la práctica tan sólo un reducido número de entidades son susceptibles de causar manifestaciones renales en

estadios precoces postrasplante y son, fundamentalmente, las recidivas del síndrome nefrótico en la hialinosis segmentaria y focal, del síndrome hemolítico-urémico, de las glomerulonefritis rápidamente progresivas cuando el trasplante se efectúa en presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular y en la recidiva de la oxalosis.

¿Por qué caracterizamos una rotura renal del injerto?

Se caracteriza por dolor en el área del injerto generalmente de instauración brusca y signos de hemorragia aguda de variable intensidad. La ecografía suele ser diagnóstica y dependiendo de la gravedad del cuadro puede precisar una revisión quirúrgica. Su aparición se ha relacionado a menudo con la presencia de RA y siempre que sea posible se intentará un tratamiento quirúrgico conservador.

Complicaciones Quirúrgicas

Incluye las complicaciones que son fundamentalmente atribuibles al acto operatorio del implante. Distinguiremos las que se citan a continuación.

¿Cómo realizamos en diagnóstico de trombosis arterial del injerto?

La oclusión de la arteria renal, fundamentalmente en la sutura arterial, se ha relacionado con una cirugía vascular laboriosa condicionada, a menudo, por el estado de las arterias renales y las ilíacas. Hipotensiones en el postoperatorio inmediato, torsiones del pedículo vascular, así como la ciclosporina, cuando en las experiencias iniciales se administraba en dosis elevadas, se han relacionado con este tipo de complicaciones.

Las trombosis arteriales acontecen típicamente en las primeras horas o días postrasplante y se caracterizan por la presencia de oligoanuria, dependiendo de la diuresis residual del paciente. En estas circunstancias resulta imperativo, descartada la obstrucción de la sonda vesical y la oliguria prerrenal, la realización de una eco-Doppler renal o un angiorenograma que nos informe acerca de si el injerto está o no perfundido. Si dichas exploraciones muestran ausencia de flujo arterial, la realización

de una arteriografía confirmará la presunción diagnóstica, mostrará el nivel de la obstrucción y si es completa o no. Efectuado el diagnóstico se procederá a la revisión quirúrgica que derivará, salvo en casos excepcionales, en la nefrectomía del injerto. De lo anterior se deduce que la actitud médico-quirúrgica debe ir dirigida a la prevención, cuidando al máximo la técnica quirúrgica de la extracción y del implante, y en aquellos pacientes con antecedentes de trombosis de accesos vasculares múltiples o de trasplantes previos estará indicada la profilaxis postoperatoria con heparina de bajo peso molecular.

¿Cómo diagnosticamos una trombosis venosa del injerto renal?

La oclusión de la vena renal obedece generalmente a problemas técnicos con la sutura venosa o malposición renal. Aparece precozmente, en las primeras horas o días postrasplante y cursa con hematuria macroscópica y oliguria progresiva. El injerto suele palparse agrandado como consecuencia de la congestión renal y, en ocasiones, con motivo de la extensión del trombo venoso a la vena ilíaca puede aparecer edema homolateral de la extremidad inferior. La angiogramografía renal y el eco-Doppler renal muestran ausencia de flujo vascular y la flebografía confirmará el diagnóstico. La revisión quirúrgica deriva habitualmente en nefrectomía del injerto.

¿En qué consiste un linfocele y su diagnóstico diferencial? Su tratamiento

Consiste en la aparición de colecciones linfáticas adyacentes al injerto procedente de los linfáticos ilíacos o del seno renal. Con frecuencia son hallazgos casuales en exploraciones ecográficas rutinarias, pero cuando son voluminosos pueden apreciarse a la exploración física abdominal o bien causar sintomatología derivada de la compresión de estructuras vecinas como edema de la extremidad por compresión de la vena ilíaca o deterioro de la función renal por compresión de la vía urinaria.

El diagnóstico diferencial se plantea con otras colecciones, fundamentalmente urinomas o hematomas. El contexto clínico suele ser orientativo y la exploración ecográfica suele ser diagnóstica del hematoma por la presencia de ecos internos y la

punción y análisis bioquímico de la colección permitirá distinguir si se trata de un trasudado, diagnóstico del linfocele, o de orina.

Las medidas, al igual que las anteriores complicaciones quirúrgicas, deben dirigirse hacia la prevención, cuidando la técnica quirúrgica, especialmente con una ligadura cuidadosa de los linfáticos ilíacos. El tratamiento actual se basa en el drenaje por punción y en los casos recidivantes lavados, a través de catéter, con povidona yodada, que va esclerosando los vasos linfáticos abiertos. Sólo excepcionalmente requieren cirugía (realización de una ventana o marsupialización a la cavidad peritoneal).

¿Cuáles son las complicaciones de la vía urinaria más frecuentes en el trasplante renal?

Incluyen la estenosis de la vía y las fístulas urinarias. Ambas obedecen a defectos en la técnica quirúrgica del implante o a isquemia y necrosis del uréter. La estenosis de la vía se localiza en la mayoría de los casos en el uréter terminal y cursa con deterioro de la función renal, apreciándose en la ecografía la presencia de ureterohidronefrosis, y en el renograma isotópico y en la urografía intravenosa un patrón de obstrucción urinaria. La solución definitiva es quirúrgica, procediendo a reimplantar el uréter en la vejiga o a suturar la vía del injerto al uréter del receptor.

Las fístulas urinarias cursan con escape de la orina al espacio perirenal, con el consiguiente deterioro de la función renal y clínica de dolor, hinchazón en la zona del injerto y región suprapúbica. Pueden deberse a una técnica deficiente de implante del uréter o más comúnmente a necrosis isquémica de la vía. En el primer caso puede corregirse manteniendo el sondaje vesical durante un tiempo prudencial hasta el cierre de la fístula, pudiendo obviarse la cirugía. En las necrosis isquémicas de la vía se recurre a técnicas de endourología, tales como colocación temporal de un catéter doble J.

Inmunosupresores

¿Qué es la ciclosporina y su mecanismo de acción, niveles en sangre recomendado?

La ciclosporina A es un endecapéptico que se aisló a partir del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. La ciclosporina neoral no es un inmunosupresor nuevo sino una formulación innovadora (microemulsión) de la ciclosporina convencional, que aparece para evitar los inconvenientes de ésta, mejorando la absorción independiente de la presencia de la bilis y del contenido de la dieta, existiendo una mayor correlación entre la dosis y la exposición total al fármaco, con una reducción del riesgo de rechazo en el injerto. La absorción se realiza en el duodeno y yeyuno, alcanzando la concentración máxima a las 3-4 horas de la administración oral, en el compartimiento vascular el 50-70% de la ciclosporina se une fundamentalmente a los hematíes, el resto se encuentra en plasma, uniéndose principalmente a las lipoproteínas. La fracción libre de ciclosporina es el componente farmacológicamente activo. Por su naturaleza lipofílica, la ciclosporina tiene gran afinidad tisular, distribuyéndose por todo el organismo.

La ciclosporina se metaboliza en el hígado, a través del sistema enzimático del citocromo P-450, lo que explica que los niveles sanguíneos de la ciclosporina varían con la función hepática y con la administración simultánea de medicamentos que inhiben o que estimulan el sistema citocromo P-450. Los medicamentos que inhiben el metabolismo, como diltiazem, eritromicina o fluconazol, etc., aumentan la concentración y los medicamentos que aumentan el metabolismo del citocromo P-450, como rifampicina o fenitoína, entre otros, disminuyen la concentración. La ciclosporina y sus metabolitos se excretan fundamentalmente por la bilis, menos del 10% de la ciclosporina administrada se elimina por el riñón. La eliminación en los pacientes de edad pediátrica es aproximadamente un 40% mayor que en los adultos.

Mecanismo de acción: La ciclosporina inhibe la síntesis de interleuquina 2 (IL-2) y la expresión de los receptores de esta, impidiendo el crecimiento y proliferación de los

linfocitos T activados. Otro efecto de la ciclosporina es aumentar la síntesis del factor de crecimiento transformante b (TGF-b) en linfocitos T, células endoteliales y renales, que tiene efecto inmunosupresor, pero también es un factor de crecimiento fibroblástico que podría participar en la fibrosis del intersticio renal que se asocia al tratamiento con ciclosporina.

Actividad inmunosupresora: La actividad inmunosupresora de la ciclosporina neoral con respecto a la convencional disminuye la incidencia de rechazo agudo, pero no parece haber diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto y del paciente al año. En trasplantes renales estables permite disminuir o suspender la dosis de corticoides en mayor medida que con la ciclosporina convencional. La asociación de ciclosporina neoral con esteroides y micofenolatomofetil está demostrando ser una terapia muy eficaz y ampliamente generalizada, pese al paso de los años y a encontrarse con nuevos fármacos.

Pautas terapéuticas con ciclosporina: Las pautas más utilizadas han sido: ciclosporina + corticoides y ciclosporina + corticoides + micofenolatomofetil.

Dosis: La dosis, varía según el protocolo utilizado, oscilando la dosis inicial entre 7-10 mg/kg/día, repartido en dos tomas. La administración intravenosa se debe reservar para pacientes que no toleren la alimentación oral o en pacientes que no absorben la ciclosporina, siendo la conversión de ciclosporina oral a intravenosa de 3:1.

Efectos secundarios: Los efectos secundarios de la ciclosporina son; renales (nefrotoxicidad, síndrome hemolítico-urémico, hiperpotasemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica hiperclorémica e hipertensión arterial), neurológicos (temblor, parestesias y crisis comiciales), digestivos (hepatotoxicidad, colelitiasis, pancreatitis), metabólicos (hiperuricemia e hiperglucemia), dermatológicos (hipertricosis e hiperplasia gingival), neoplasias (linfomas y sarcoma de Kaposi).

Determinación de niveles: Dada la gran variación de la biodisponibilidad inter e intrapaciente, las interacciones existentes entre la ciclosporina y otros medicamentos, que la mayoría de los efectos secundarios de la ciclosporina son dependientes de la

dosis, junto a que la ventana terapéutica de la ciclosporina es estrecha, es necesario controlar periódicamente los niveles sanguíneos de la misma. La técnica más utilizada es la de radioinmunoensayo con un anticuerpo monoclonal y con sangre total. El nivel valle terapéutico de ciclosporina varía con el tiempo de evolución tras el trasplante y la medicación inmunosupresora asociada, pero en general se aconsejan niveles de 150-250 ng/ml.

Presentación farmacéutica: Nombre comercial: SandimmunNeoral. Presentaciones: oral, solución y cápsulas. Solución 100 mg de ciclosporina por mL de solución. Cápsulas de 25 mg, 50 mg y 100 mg

¿Qué es el Tacrolimus y su mecanismo de acción?

Es un macrólido, obtenido del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Sus propiedades inmunosupresoras son casi idénticas a las de ciclosporina, a pesar de tener una estructura química distinta.

Farmacocinética: La absorción del tacrolimus es rápida en duodeno y yeyuno, independiente de la bilis e influenciada por los alimentos, su biodisponibilidad media es del 21%. Al ser una sustancia muy lipofílica se distribuye por todo el organismo, en el compartimento vascular se une principalmente a los hematíes (75-80%) y en el plasma a las proteínas. La fracción libre es el componente farmacológicamente activo. Se metaboliza en el sistema enzimático del citocromo P-450. Menos del 1% es excretado por bilis, orina y heces en forma no metabolizada. La vida media de eliminación (sangre) es de aproximadamente 15 horas en pacientes con trasplante renal. Los pacientes pediátricos tienen una tasa más elevada de aclaramiento del medicamento.

Mecanismo de acción: Al igual que la ciclosporina, el tacrolimus actúa principalmente inhibiendo la activación de las células T, mediante la inhibición de la síntesis y liberación de IL-2 y de la expresión del receptor de IL-2. Al revés que la ciclosporina el tacrolimus no aumenta la síntesis del factor de crecimiento transformador beta.

Indicaciones del tacrolimus: Hay dos indicaciones mayores para el uso del tacrolimus en el trasplante renal: como inmunosupresión primaria (prevención del rechazo) y como terapia de rescate en pacientes cuyos regímenes previos han sido inefectivos en la prevención del rechazo (tratamiento del rechazo resistente a la inmunosupresión convencional).

Esquemas terapéuticos: Hasta la actualidad los esquemas más utilizados han sido, tacrolimus + corticoides (con o sin suspensión de éstos), tacrolimus + corticoides + azatioprina, pero en la actualidad está imponiéndose el tacrolimus + micofenolatomofetil (1-2 g) + corticoides, con la finalidad de dar menos de micofenolato y suspensión de los corticoides tras un período corto de tratamiento.

Dosificación: El tratamiento con tacrolimus debe comenzar con una dosis de 0,2 mg/kg/día dividida en dos tomas, reduciéndose posteriormente según los niveles. La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas siguientes a la cirugía. En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con una dosis equivalente a la quinta parte de la dosis oral, en forma de infusión continua durante 24 horas, debiendo seguir las instrucciones de uso y manejo recomendadas por el laboratorio Fujisawa.

Monitorización de los niveles: Los niveles sanguíneos deben ser evaluados en el contexto de las condiciones individuales del paciente y tratamiento inmunosupresor asociado. Los niveles de tacrolimus deben ser más altos en el periodo inicial para luego ser reducidos. Los datos actuales sugieren unas concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre entre 5-15 ng/ml. Durante los primeros seis meses del trasplante deberían mantenerse entre 10 y 15 ng/ml y, posteriormente, entre 5-10 ng/ml. Cuando se realiza la conversión de ciclosporina a tacrolimus para el tratamiento de un rechazo, Kaskow y col. sugieren unos niveles iniciales de 15-25 ng/ml, cuando se cambia a tacrolimus por toxicidad los niveles sanguíneos recomendados oscilan entre 5-15 ng/ml.

Interacciones: Las interacciones medicamentosas con el tacrolimus son semejantes a las observadas con ciclosporina.

Resultados terapéutico: En el trasplante renal, el tacrolimus ha demostrado su eficacia en la prevención del rechazo agudo, en el tratamiento del rechazo agudo en pacientes tratados con ciclosporina y en el control del rechazo resistente a esteroides y a anticuerpos monoclonales.

El tacrolimus también es eficaz en el tratamiento del rechazo crónico, en sus etapas iniciales.

Efectos secundarios: Los efectos secundarios más importantes son la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad, y la diabetes mellitus post-trasplante. La incidencia de hiperlipidemia e hipertensión arterial es menor que la observada en pacientes tratados con ciclosporina.

Los pacientes tratados con tacrolimus están prácticamente libres de hirsutismo e hiperplasia gingival, sin embargo, el tacrolimus puede producir alopecia en una incidencia baja.

Presentación farmacéutica: Nombre comercial: Prograf. Compañía farmacéutica: Fujisawa. El tacrolimus está disponible en concentrado para infusión intravenosa y en cápsulas de gelatina dura de 1 y 5 mg. para administración oral. Las cápsulas deben ingerirse con algo de líquido, preferentemente agua, con el estómago vacío o, al menos, una hora antes o dos-tres horas después de las comidas.

¿Qué es la Rapamicina, Rapamune o también denominado Sirolimus?

La rapamicina un antibiótico macrólido obtenido del *Streptomyces hydroscopicus* descubierto en Rapa Nui, estructuralmente relacionado con el tacrolimus, es un potente agente inmunosupresor y antiproliferativo.

Farmacocinética: Es una sustancia muy liposoluble y poco soluble en agua, por lo que su absorción oral y biodisponibilidad son escasas. La mayoría de la droga es

secuestrada en los hematíes, resultando una concentración mayor en la sangre total que en el plasma, con una relación sangre/plasma de aproximadamente 40. La rapamicina se metaboliza en el citocromo P-450 3A, el mismo que está involucrado en el metabolismo de la ciclosporina y el tacrolimus. Tiene una vida media larga (62 horas). Existe una proporción entre la dosis administrada y las concentraciones, lo mismo que hay una buena correlación entre la concentración sanguínea y el área bajo la curva. La concentración valle de la droga parece que están relacionadas con la eficacia inmunosupresora y los efectos secundarios.

Mecanismo de acción: La rapamicina, al igual que la CsA y el tacrolimus, se une a la FKBP12 e inhibe la señal de transducción liberada por la IL-2 y otras citoquinas impidiendo la activación y proliferación de las células T y B.

Actividad inmunosupresora: En inmunosupresión primaria reduce la incidencia total de episodios de rechazo agudo (7,5%) y mejora la supervivencia del injerto. La combinación de rapamicina-ciclosporina reduce la frecuencia de episodios de rechazo agudo, permitiendo la supresión de los corticoides, y permite la reducción de la dosis de ciclosporina.

Indicaciones: Profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal.

Dosis: la dosis media es de 10 mg/día.

Determinación de niveles: Entre 20-30 ng/ml.

Efectos secundarios: Los efectos secundarios más frecuentes de la rapamicina son la trombopenia, y leucopenia, junto con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La anemia es una complicación que se observa y ha sido reportada en algunos ensayos clínicos. No es nefrotóxica, ni potencia la toxicidad renal, hepática ni vascular (hipertensión arterial) de la ciclosporina, cuando se utiliza conjuntamente.

¿Qué es el micofenolatomofetil y mecanismo de acción? ¿Cómo y cuándo se indica?

El micofenolatomofetil es un éster del ácido micofenólico obtenido de distintas especies del penicillium.

Farmacología: El micofenolatomofetil se absorbe rápidamente y extensamente tras su administración oral. Actúa como profármaco hasta que se convierte en ácido micofenólico, circula en el plasma unido a la albúmina y su biodisponibilidad es del 94%. Cuando se toma junto con la comida no se afecta la absorción medida por el área bajo la curva del ácido micofenólico, pero la concentración máxima disminuye en un 40%. El principal metabolito del ácido micofenólico es el fenilglucoronido, farmacológicamente inactivo. El 87% de la dosis oral de micofenolatomofetil se elimina por la orina en forma de fenilglucoronido.

Tras su excreción biliar y dado que presenta circulación enterohepática, se alcanza un segundo pico en la concentración plasmática a las 6-12 horas de su administración.

Mecanismo de acción: El micofenolatomofetil actúa a través de su metabolito el ácido micofenólico. Éste es un inhibidor potente, reversible y no competitivo de la inosinamonofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima reguladora de la vía de novo de la síntesis del nucleótido guanósina, no incorporándose así al DNA. Los linfocitos depleccionados de estos nucleótidos se quedan paralizados en la fase S del ciclo celular y no pueden proliferar.

Como terapia de rescate del rechazo agudo corticorresistente se ha asociado con el tacrolimus proporcionando buenos resultados. El micofenolatomofetil se ha demostrado eficaz en facilitar la suspensión de los corticoides o evitarlos desde el inicio del trasplante.

Indicaciones: Profilaxis del rechazo agudo. Terapia de rescate del rechazo agudo. Profilaxis del rechazo crónico.

Dosis: La dosis inicial recomendada en combinación con ciclosporina y corticoides es de 2 gramos al día; cuando se utiliza junto con tacrolimus la dosis puede ser menor. Posteriormente la dosis es reducida según los efectos adversos (molestias gastrointestinales, leucopenia, entre otros menos frecuentes) Se recomienda la administración con el estómago vacío.

Monitorización de los niveles: Aunque no mandatorio, la monitorización de la droga puede ser útil, particularmente cuando hay disfunción renal, ya que ésta puede conducir a una acumulación de su metabolito glucurónico. Este que presenta circulación enterohepática se hidroliza por medio de una glucoronidasa y se convierte en ácido micofenólico.

Esquemas terapéuticos: Son varios los esquemas terapéuticos en los que se utiliza el micofenolatomofetil, entre ellos, los siguientes: Prednisona + micofenolatomofetil. Prednisona + ciclosporina neoral + micofenolatomofetil. Prednisona + tacrolimus + micofenolatomofetil.

Efectos secundarios: Los principales efectos adversos asociados a la administración con micofenolatomofetil son diarrea, vómitos, leucopenia, y una mayor incidencia de infecciones y sepsis (generalmente viremia por CMV). Junto con el uso de micofenolatomofetil se han observado otras complicaciones con menor frecuencia: hemorragia digestiva, perforación digestiva. Aproximadamente el 1% de los pacientes que han recibido micofenolatomofetil desarrollaron enfermedad linfoproliferativa y un 2% han desarrollado neutropenia grave. El micofenolatomofetil no ha de ser utilizado en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deberían utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes, durante y seis semanas después de haberlo finalizado. En los estudios controlados no se ha comunicado nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión o neurotoxicidad con el uso de micofenolatomofetil.

Nombre comercial: CellCept está disponible, para su administración oral, en tabletas de 500 mg y en cápsulas de 250 mg de micofenolatomofetil.

¿Qué son los anticuerpos policlonales y cómo actúan?

Son anticuerpos que se obtienen a partir de animales previamente inmunizados con células linfoides humanas. En la práctica clínica existen dos tipos de sueros policlonales, la gammaglobulina antilinfocitaria (ALG) que se obtiene inmunizando caballos con linfoblastos humanos y la gammaglobulina antitimocítica (ATG) que se obtiene a partir de conejos inmunizados con timocitos.

Comenzó su uso a finales de los 60 del siglo pasado, cuando líneas de células linfoblásticas fueron cultivadas y con ellas inmunizados caballos u ovejos. Luego al extraer el suero del animal, en la Universidad de Minnesota, se aislaba el anticuerpo. Este inicial producto llamado Minnesota antilymphoblastglobulin (MALG) fue el pionero de las terapias biológicas de varios tipos de trasplantes y en múltiples centros. Veinte años de su uso demostró buenos resultados incluso a largo plazo, con aceptable toxicidad.

Se comienzan a inmunizar otros animales, quedando el conejo para producir la globulina antitimocítica (ATG), que por sus excelentes resultados se empleaba más para el tratamiento de las crisis de rechazos agudos, por su mejor recuperación. Tenía el inconveniente de incrementar el riesgo de infecciones virales y de linfomas. Continuando su uso pasa de ser reservado para la crisis aguda y también se emplea en inducción, avalado por mejores resultados que cuando se utilizan los bloqueadores de los receptores de IL-2. Su mecanismo exacto de acción no es bien conocido, pero como su nombre indica, es capaz de suprimir la acción de múltiples tipos de células efectoras de la cadena de la reactivación inmunológica contra lo extraño (el injerto). Se dice que su principal mecanismo es secundario a la lisis importante de linfocitos periféricos y por tanto el menor reconocimiento de ellos hacia las moléculas HLA presentadas por el riñón. Se le asigna un valor notorio en la reducción de respuesta anti corpal. Se habla también de su efecto protector contra el síndrome isquemia reperfusión, cuando se administra durante la intervención quirúrgica, en no menos de cuatro horas. Se preconiza su administración por venas profundas, entre 4 a 6 horas y por un período que puede ir desde 3 y hasta 10 o 14 días. Dentro de sus efectos

indeseables más notorios están la trombocitopenia, la leucopenia, fiebre y mialgias. Con el ajuste de dosis o retardo de los días a administrar se logran contrarrestar y para el primer día se preconiza combinarlo con esteroide intravenoso. Es muy raro, la reacción anafiláctica y la enfermedad del suero se puede ver entre un 3 a un 8%, por lo que se preconiza el testaje de los anticuerpos anti conejo por si fuera necesario emplearla en un siguiente tratamiento. Además del policlonal norteamericano, se desarrollan el Fresenius (alemán), utilizando líneas celulares en el laboratorio y no animales.

Los franceses producen dos tipos de policlonales, en los laboratorios Merieux, uno de caballo y otro de conejo. Más recientemente y posterior al año 2005, un laboratorio indú logra una biomolécula también clasificada en el grupo de los policlonales (thymogam), en este caso obtenida de la inmunización del caballo. Muchos la usan también en otros tipos de afecciones, como por ejemplo las enfermedades oncoproliferativas con determinados tipos de anemia.

¿Qué son los anticuerpos monoclonales contra receptor de la interleuquina 2?

Los anticuerpos monoclonales contra el receptor de la IL-2 son un grupo de fármacos dirigidos contra la cadena α del IL-2R de los linfocitos T activados, lo que le proporciona una capacidad inmunosupresora más selectiva que la de otros anticuerpos poli o monoclonales, que producen una supresión prolongada de las células T que predispone a infecciones virales y linfomas.

El basiliximab (Simulect) y el daclizumab (Zenapax) son dos nuevos anticuerpos monoclonales que están siendo utilizados para la profilaxis del rechazo agudo en el trasplante renal. Estos inmunosupresores no producen el síndrome de liberación de citoquinas, además tienen una prolongada vida media y rara vez evocan la producción de anticuerpos neutralizantes.

El daclizumab una versión humanizada del anticuerpo murino, presenta una avidez 10 veces más baja por el IL-2R que el basiliximab. Se administra intravenosamente a razón de 1 mg/kg/día dentro de las 24 horas del trasplante seguido de igual dosis cada

14 días por un total de cinco dosis. Produce el bloqueo del IL-2R a las 10 horas después de la dosis inicial y dura su efecto cuatro meses. En un estudio multicéntrico se demuestra que la adición de dacliumab a un tratamiento con ciclosporina, azatioprina y esteroides reduce significativamente la incidencia de rechazos agudos probados con biopsia dentro de los seis primeros meses (22% daclizumab y 35% el grupo placebo).

El basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico. En un estudio internacional la administración de dos dosis de 20 mg de basiliximab junto con ciclosporina y esteroides descendió la incidencia (29,8% grupo basiliximab y 44% del grupo de placebo) y la severidad de los episodios de rechazo agudo. Además, los pacientes tratados con basiliximab presentan mejor función renal que los pacientes tratados con placebo.

Nuevos inmunosupresores

SDZ-RAD

El SDZ-RAD, 40-O- (2-hydroxyethyl)-rapamycin, es un nuevo inmunosupresor derivado de la rapamicina, activo por vía oral, con actividad inmunosupresora potente, eficaz en la prevención del rechazo del injerto en los trasplantes. Ha sido seleccionado en combinación con la ciclosporina para prevenir el rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos sólidos. El SDZ-RAD es efectivo en los modelos in vivo con dosis que oscilan entre 1 mg/kg/ día y 5 mg/kg/día. Tiene el mismo mecanismo de acción que la rapamicina: Cuando se compara in vitro con la rapamicina, la actividad de SDZ-RAD es generalmente dos a tres veces más baja, sin embargo, cuando se administra oralmente el SDZ-RAD es como mínimo tan activo como la rapamicina. Mientras la rapamicina tiene una vida media de 62 horas, el SDZ-RAD tiene una vida media de 22 horas; de este modo, la rapamicina se administra una vez al día y el SDZ-RAD dos veces al día.

¿Qué es inmunosupresión de inducción?

La inmunosupresión o terapia de inducción (TI) es aquella que se utiliza en los primeros momentos del TR con el objetivo de evitar la reacción de rechazo agudo (RA). En este

período se emplean estos medicamentos a dosis mayores, la duración del tratamiento no está bien definida, aunque la mayoría de los grupos de trasplante lo sitúan en el primer mes de vida del injerto y consiste en la asociación de varias drogas, lo que ha dado lugar a los conocidos protocolos de inmunosupresión que varían de un centro a otro en medicamentos y dosis y se individualizan según las características del enfermo y el trasplante. Posteriormente se van disminuyendo las dosis o retirándose algunos de estos fármacos para dar lugar a la inmunosupresión de mantenimiento.

La individualización de la inmunosupresión de inducción es proponer alternativas terapéuticas que busquen el equilibrio entre la eficacia y la baja toxicidad. Otros expertos prefieren emplear el término de inducción, cuando se emplean terapias basadas en inmunosupresores biológicos, mono o policlonales.

Los objetivos fundamentales de individualizar la inducción son: evitar la reacción inmunológica de rechazo agudo y la aparición de la necrosis tubular aguda, así como prevenir complicaciones infecciosas en un periodo en el que el receptor está más expuesto por la intervención quirúrgica y el uso de dispositivos que rompen las barreras anatómicas de defensas como son los tubos endotraqueales, catéteres centrovenosos y sondas de drenaje quirúrgicas y urinarias.

Entre las variables clínicas de interés para individualizar la inmunosupresión de inducción, se encuentran: las edades extremas de los donantes y receptores, los tiempos de isquemia prolongados, la suposición o constatación del daño renal previo en el donante, el tipo de enfermedad que generó la ERCA en el receptor, el tipo de donante (vivo o fallecido) y el riesgo para la reacción inmunológica, dado por el grado de histocompatibilidad entre donante y receptor, el porcentaje de reactividad ante un panel de linfocitos o los antecedentes de un trasplante previo.

Las variantes más utilizadas para individualizar la inmunosupresión de inducción han sido:

1. Triple terapia con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina A o FK 506) asociado a prednisona y un antimetabolito (micofenolatomofetil [MMF] o azatioprina). Constituye la

terapia más empleada en TR de bajo riesgo y el donante vivo, con resultados satisfactorios.

2. Terapias cuádruples con el empleo de una globulina antilinfocítica, ya sea monoclonal (IORT3 o antiCD25 (basiliximab o daclizumab) o policlonal (globulina antitimocítica). Estas a su vez pueden ser:

a) Secuenciales: con introducción tardía del inhibidor de la calcineurina, generalmente al obtenerse una buena y estable función del injerto o 72 h antes de la suspensión de la globulina antilinfocítica: estas se utilizan en TR con alto riesgo de función renal retardada y rechazo o ambos, tienen muy buenos resultados, pero se acompañan de elevado índice de complicaciones infecciosas por lo que se recomienda no usar las globulinas antilinfocíticas (antitimocítica o el OKT3) por más de 10 d, sobre todo en receptores de edad avanzada.

b Concomitante: con 4 drogas desde el inicio (globulina antilinfocíticas, prednisona, inhibidor de la calcineurina y un antimetabolito), para enfermos con alto riesgo inmunológico, con elevado índice de complicaciones infecciosas por la inmunosupresión enérgica que condicionan, por lo que deben evitarse sobre todo en los receptores de mayor edad; el uso simultáneo permite disminuir las dosis de los inmunosupresores utilizados.

3. Terapias triples con globulinas antilinfocíticas sin inhibidores de la calcineurina: se usan poco pues se acompañan de elevado índice de rechazo fundamentalmente al suspender la globulina antilinfocítica (más de 30 %).

Existen situaciones en las cuales hay un riesgo incrementado para la aparición del rechazo agudo como ocurre en los enfermos que reciben un segundo o tercer trasplante después de la pérdida de los anteriores, en los hipersensibilizados que responden ante 50 % o más de un panel de linfocitos, enfermos de la raza negra, que se conoce no logran niveles adecuados de algunos de los fármacos inmunosupresores como el MMF, mujeres múltiparas o politransfundidos; en estos pacientes, las variantes de inmunosupresión de inducción más recomendadas son las terapias cuádruples

simultáneas con globulinas antilinfocíticas, policlonales o monoclonales, acompañadas de MMF, prednisona y tacrolimus como inhibidor de la calcineurina.

El TR de DV

El TR de DV es una modalidad que presagia mejores resultados que el TR de DF ya que generalmente es anticipado, o sea se realiza antes de entrar en los métodos de diálisis, no se produce función renal retardada pues los tiempos de isquemia fría y quirúrgicos se disminuyen considerablemente, puede anticiparse también el tratamiento inmunosupresor (aunque el beneficio de esto se pone en dudas y muchos grupos de TR no lo emplean) y, generalmente, se utilizan como donantes familiares de primer orden Human Leucocyte antigens (HLA) haploidénticos o idénticos lo que presupone menor incidencia de rechazo; parece prudente una inmunosupresión moderada que emplee la combinación de un inhibidor de la calcineurina, prednisona y MMF. El TR de DV no relacionado biológicamente (cónyuges, amigos, etc.) es ya una práctica rutinaria, la ausencia de compatibilidades biológicas lo hace un tratamiento de alto riesgo inmunológico que requiere una potente inmunosupresión de inducción con las terapias cuádruples antes comentadas.

¿Qué entendemos por Nefropatía crónica del injerto (NCI)?

El término inespecífico de “Nefropatía Crónica del Trasplante” se usa para definir el resultado final de un daño crónico de causas inmunológicas o no inmunológicas. Por mucho tiempo se le llamó rechazo crónico (RC), incluso en nuestros días hay expertos que dicen que la diferencia de estos dos términos tan empleados, está en el orden semántico. Recientemente varios autores han encontrado relación entre depósitos de C4d en el endotelio de capilares peritubulares y RC, definido éste por la presencia de glomerulopatía del trasplante y/o engrosamiento intimal arterial con células inflamatorias. Es importante distinguir los casos de NCI con componente humoral, y diferenciarlos de otros casos con cambios crónicos inespecíficos de origen no inmunológico, ya que en los primeros es necesario un tratamiento más intenso que puede ser efectivo.

Referencias Bibliográficas:

- 1- Tedesco Silva, H., Jr.; Evans, R. W.; Gavaghan, M. B. ; Vazquez, V. C. A Cost-Effectiveness Analysis of Organ Preservation Methods for Deceased Donor Kidneys at High Risk for Delayed Graft Function in Brazil. *Transplantation Proceedings*. 2018; 50(10):3121-3127.
- 2- Courtenay M. Holscher, Kyle R. Jackson, Dorry L. Segev. Transplanting the Untransplantable. *AJKD. Perspective* 2019, Volume 75, ISSUE 1, P114-123. [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(19\)30770-X/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(19)30770-X/fulltext).
- 3- Littbarski S.A, Nolte A, Kaltenborn A, Emmanouilidis N., Kleine-Döpke D. Prediction of three-year mortality after deceased donor kidney transplantation in adults with pre-transplant donor and recipient variables. *Annals of Transplantation*. Volume 24, 2019, Pages 273-290. <https://www.scopus.com/record/display>.
- 4- Nugroho E.A. Hidayat A. Hidayat, A. T. Correlation of Warm and Cold Ischemic Time to Graft Function in Kidney Transplant. *Open Urology and Nephrology Journal Open Access* Volume 12, Issue 1, 2019, Pages 66-71 <https://www.scopus.com/record/display>.
- 5- Mogulla, M.R.Bhattacharjya, S.Clayton, P.A. Risk factors for and outcomes of delayed graft function in live donor kidney transplantation – a retrospective study. *Transp Int*. Volume 32, Issue 11, 1 November 2019, Pages 1151-1160. <https://www.scopus.com/record/display>.
- 6- Bramono, I.A., Irdam, G.A.Situmorang, G.R., Birowo, P., Rasyid, N., Rodjani, A. Predictive Factors for Improved Renal Function in Renal Transplantation Recipients. *Transp Proc*. Volume 52, Issue 1, January - February 2020, Pages 127-132.
- 7- Domingo Hernández, Francesc Moreso. ¿Ha mejorado la supervivencia del paciente tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? *Nefrología* vol.33 no.2 Cantabria 2013 <http://scielo.isciii.es/scielo.php>
- 8- Eduardo Martín Escobar. Registro Español de Enfermos Renales. Informe 2007-2013. *Nefrología* Volume 36, Issue 2, March–April 2016, Pages 97-120. <https://www.sciencedirect.com>.

- 9- Marcos López, Juan C Ruiz, David Segundo y Emilio Calabria. Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunobiologia-del-trasplante-estudios-inmunologicos-146>
- 10-Fabián A.Dávila, María J.Pareja, EduarS.Rodríguez, William R.Fajardo, Rubén D.Luna, Karen V.Flórez. Análisis de supervivencia del trasplante renal. Urología Colombiana Volume 26, Issue 1, January–April 2017, Pages 12-16. <https://www.clinicalkey.es>
- 11-Cuna, V, Comai, G, Cappuccilli, M, Baraldi, O, Capelli, I, De Liberali, M. Fifteen-year analysis of deceased kidney donation: A single transplant center experience in a region of northern Italy. Medical Science MonitorOpen Access. Volume 23, 2017, Pages 4482-4489. <https://www.scopus.com/record/display>.
- 12-Han, A.; Min, S. I.; Ahn, S.; Min, S. K.; Hong, H. J. ; Han, N. Mobile medication manager application to improve adherence with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients: A randomized controlled trial . PLoS ONE [Electronic Resource]. 2019; 14(11):e0224595.
- 13-Rebafka A. Medication adherence after renal transplantation-a review of the literature. J Ren Care. 2016; 42: 239–256. pmid:27629770
- 14-Herrera R, Mármol A. Factores no inmunológicos en la disfunción crónica del injerto. TranspProc. Vol 31, No. 7, 2967. 1999.
- 15-Kantarovich F, Kreis H, Carbajal R y Mármol A. Evaluación clínica de factores predictivos tempranos para el TR. TranspProc. 33, 1192-1193 (2001).
- 16-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonzo J. Trasplante Renal en Cuba. 2005. Revista Cubana de Medicina. Vol. 44, N 1-2.
- 17-Mármol A. Trasplante renal en Cuba y Aragón: dos realidades un mismo objetivo. Rev. Española de trasplantes, 2007, Vol. 16, No. 4, dic. p. 246.
- 18-Pérez A, Mármol A, Pérez de Prado JC y Alfonzo J Rechazo agudo sub clínico en el paciente con trasplante renal. 2008. Rev cubana med v.47 n.3 Ciudad de la Habana jul.-sep.(bvs.sld.cu/revistas/med/vol47-3
- 19-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC y Alfonzo J. Eras de inmunosupresión. Décima Ley. Libro Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica, Sistema de

leyes integradoras, Editorial Ciencias Médicas, 2009.pp. 116-121. ISBN 978-959-212-520-9.

20-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Arce S. Tamaño mínimo de la lista de espera para la expresión clínica de la compatibilidad HLA. Decimotercera Ley. Libro Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica, Sistema de leyes integradoras, Editorial Ciencias Médicas, 2009.p. 146-148.

21-Pérez A, Mármol A, Pérez de Prado JC y Alfonso J Proceso de distribución de vísceras que trasplantar. Decimocuarta Ley. Libro Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica, Sistema de leyes integradoras, Editorial Ciencias Médicas, 2009.pp. 149-153.

22-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC y Alfonso J. Programa de trasplante renal en Cuba. 2009. Revista Cubana de Medicina. Vol48, No 4, oct 2009.

23-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Program of kidney transplantation in Cuba. TranspProc, 41, 3505-07, 2009.

24-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Cuba's kidney transplantation program. MEDICC Review, October 2010, Vol 12, No 4 (38-39).

25-Mármol A, Robinson D, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Resultados del programa nacional de trasplante renal con DF, 1970-2012. VI Congreso Internacional de urgencias, emergencias y cuidados intensivos. 16-19 abril 2013, Palacio Convenciones, La Habana. ISBN: 978-959-306-129-2.

26-Mármol A, Robinson D, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Supervivencia del trasplante renal en tres quinquenios, Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López", 1994 al 2008. Memorias Cuba Salud 2012, FRATEROS 2012, pag 4950-65. ISBN 978-959-212-811-8.

27-Mármol A, Arce S, Valdivia J, Trujillo Y. Papel de la inmunología en el trasplante renal con donante fallecido. Libro trasplante renal con donante fallecido, estrategias para su desarrollo 2013, Editorial CIMEQ. Capítulo 8.p. 121-142. ISBN: 978-959-238-151-3.

28-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Resultados del programa de trasplante renal con donante fallecido en Cuba, 1970-2011. Libro

trasplante renal con donante fallecido, estrategias para su desarrollo 2013, En Valdivia Arencibia. Editorial CIMEQ. Capítulo 35.p. 625-640. ISBN: 978-959-238-151-3.

29-Mármol A, Valdivia J y Enamorado A. Prevención de la Nefropatía crónica del trasplante renal. Libro. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela .pp. 257-82. ISBN: 978-959-7243-49-6.

30-Molina J, Navas A, Agüera M, Rodríguez A. Avances en inmunología del trasplante renal. REVISIÓN MONOGRÁFICA NefroPlus 2018;10(2):11-19

31-Martínez-Mier G, Ávila-Pardo S, Irigoyen-Castillo A, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-López L, Varela-Pérez V. Análisis de la supervivencia a 10 años de trasplante renal en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz. Vol. 5, Núm. 3 Septiembre-Diciembre 2016.pp 113-119

32-Mármol Alexander, Enamorado Antonio, Hidalgo Olga, Gutiérrez Francisco, Leyva Cristian, Borroto Gerardo, Valdivia Julio, Florín José, Hernández Milagros, Curbelo Leonardo, Matos Andres, Serra Julio. Chang Arturo. Trasplante renal con donante cadáver, 2015-2018, Cuba. Rev Mexicana de Tx 2019; 8 (supl 1). S 171. ISSN: 2007-6800. www.medigraphic.org.mx

TRASPLANTE HEPATORRENAL: ACTUALIZACIÓN E INDICACIONES

Kenia Yusnarkis Valenzuela Aguilera, Marcia Samada Suárez, Alejandro Roque Valdés, Sheyla Moret Vara, Julio César Hernández Perera, Norlan Bressler Hernández, Julio Valdivia Arencibia, Anselmo Abdo Cuza

Introducción

El primer trasplante combinado de hígado y riñón se realizó el 28 de diciembre de 1983 por Margreiter en un paciente de 32 años con un trasplante previo de riñón y rechazo crónico que tenía una cirrosis por virus de la hepatitis B. Hasta ese momento se había considerado que la presencia de insuficiencia renal era una contraindicación absoluta para el trasplante hepático. Posteriormente, el grupo de Gonwa publicó sus resultados con el trasplante hepatorenal (THR) simultáneo en pacientes con enfermedad hepática y renal terminales.

El THR simultáneo tiene como objetivo mejorar la supervivencia de pacientes con enfermedad hepática crónica descompensada asociado a enfermedad renal.

En un intento por disminuir la mortalidad de los pacientes en lista de espera de TH, dando prioridad «al más enfermo», en febrero de 2002 se adoptó en Estados Unidos de Norteamérica el puntaje MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) como la principal herramienta para la asignación de órganos.

Gonwa et al. en su análisis retrospectivo de 25 023 trasplantes realizados en la era post-MELD, encontraron un incremento significativo en el número de pacientes trasplantados $\text{CrS} > 1.0 \text{ mg/dl}$ ($88.4 \mu\text{mol/l}$) o en hemodiálisis. Los pacientes con un alto puntaje MELD tienen aún mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) y sus complicaciones. No es sorprendente entonces, que la incidencia de ERC avanzada en la era post-MELD se haya incrementado. Esto nos permite afirmar que no solo se ha incrementado el riesgo de ERC en la era post-MELD, sino también el de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), es decir aquellos pacientes que necesitan

terapia sustitutiva de la función renal, hizo que el número de THR aumentara más de un 300% desde la introducción de la puntuación MELD.

La selección apropiada de candidatos para el THR es más compleja que para el trasplante hepático (TH) aislado. La política de aplicación de ambos trasplantes, pese a la aparición de guías para su indicación, sigue siendo muy difícil y en muchos casos se aplica basándose en la opinión y experiencia de los diferentes grupos trasplantadores. Esto hace que haya diversas actitudes en la práctica.

Por lo general la indicación de este proceder se divide en los candidatos a TH con enfermedad renal, los candidatos a trasplante renal (TR) con enfermedad hepática y otras indicaciones de THR simultáneo. Es muy importante la valoración de estos pacientes por los grupos multidisciplinarios para el adecuado estudio y selección, existen un grupo de factores predictores de enfermedad renal crónica (ERC), como por ejemplo la diabetes mellitus pretrasplante, o de disfunción hepática, que pueden aumentar la mortalidad post THR.

En el 2018, según datos del Registro Mundial de Trasplantes, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se recogieron un total de 139.024 de órganos trasplantados en todo el mundo. De éstos, 90.306 fueron trasplantes de riñón (36,5% de los cuales fueron a partir de un donante vivo (DV)), 32.348 de hígado (19% de DV), 7.881 de corazón, 6.084 de pulmón, 2.243 de páncreas y 162 de intestino.

En el año 2019 la ONT informa 146 840 trasplantes, de ellos 95437 fueron trasplantes de riñón (un 36 % de los cuales fueron a partir de un DV), 34074 de hígado (19% de DV), 8311 de corazón, 6475 de pulmón, 2338 de páncreas y 163 de intestino. Esto resulta de un incremento de 2.3 % por año en los últimos dos años. En lo particular, España en el año 2019 registró 3 423 trasplantes renales, 1 227 hepáticos incluidos aquí los hepatorenales. Actualmente se realizan aproximadamente entre 30-35 THR por año en países desarrollados.

En Cuba, en los últimos cinco años, se realizaron más de mil trasplantes renales, con un incremento gradual del TR con DV, 102 trasplantes hepáticos, incluyendo los trasplantes en edad pediátrica, expresión del desarrollo de este programa, a pesar de las limitaciones existentes en el sector de la salud producto de un férreo bloqueo de más de cincuenta años.

La experiencia del grupo de trasplante del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgica (CIMEQ) en relación a este programa se refiere al estudio de pacientes con cirrosis y disfunción renal para THR, de todos los pacientes estudiados, cumplieron los criterios tres pacientes, a los cuáles se les realizó el trasplante combinado de un mismo donante, en dos de ellos se obtuvo una supervivencia mayor de 13 años con excelente calidad de vida, de estos últimos, uno volvió a desarrollar ERC avanzada y falleció por una complicación infecciosa después del retrasplante renal.

Con el objetivo de aumentar los conocimientos relacionados con este proceder y de poder incluir en este programa a mayor cantidad de pacientes, se considera importante destacar los factores a considerar para la indicación del THR versus TH, así como sus diferentes escenarios que se pueden presentar, dentro del programa de trasplante hepático y renal.

Factores a considerar para la indicación de THR vs TH

- Diagnóstico de la enfermedad renal: aguda o crónica
- Cronología y gravedad de la enfermedad renal: diálisis y duración.
- Etiología de la enfermedad renal: síndrome hepatorenal vs enfermedad renal parenquimatosa.
- Comorbilidades: diabetes, hipertensión arterial, síndrome metabólico.
- Factores predictores de recuperación de la función renal postrasplante hepático.
- Lesiones histológicas: papel de la biopsia renal.

Se establecieron los criterios de indicación de THR (OPTN-UNOS-agosto 2017)

-Enfermedad renal crónica con filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min durante > 90 días), diálisis o FG < 30 ml/min en el momento de la entrada en lista de espera.

-Insuficiencia renal aguda (IRA) sostenida, diálisis o FG < 25 ml/min al menos una vez a la semana durante > 6 semanas.

- Red de seguridad: prioridad en lista de TR para todos los TH y THR con FG < 20 ml/min entre los 2 y 12 meses postrasplante.

Diferentes escenarios para el THR

Por la existencia de diferentes criterios para realizar este tipo de trasplante, y la importancia del tema, la Sociedad Española de Trasplante Hepático en su sexta reunión de consenso abordó aspectos importantes relacionados con el THR en sus diferentes escenarios:

-Candidato a TR con cirrosis hepática sin criterio de TH per se.

-Candidato a TH con ERC.

-Candidato a TH con daño renal agudo.

-Criterios de THR simultáneo en hiperoxaliuria y poliquistosis hepatorrenal.

-Criterios específicos de donante para THR simultáneo.

1. Candidato a TR con cirrosis hepática sin criterio de TH per se.

La historia natural de la enfermedad hepática crónica permite establecer los criterios de TH en los pacientes con hepatopatías crónicas sin criterio de TH aislado, pero con indicación de TR, ya que se puede acelerar significativamente la progresión de la cirrosis como consecuencia de la cirugía, con un riesgo incrementado de las complicaciones postrasplante y asociadas al uso de la inmunosupresión, por lo que fue

consensuado proponer THR simultáneo a pacientes con hepatopatía crónica compensada con riesgo superior al 10% de descompensación y con criterios de TH aislado en los tres años siguientes a un TR.

Los pacientes con cirrosis compensada, sin hipertensión portal clínicamente significativa, con gradiente de presión venosa hepática (GPVH) menor de 10 mmHg, tienen una probabilidad de descompensación menor del 10 % en los próximos 4 años.

En el escenario de un paciente con enfermedad renal crónica terminal candidato a TR que tiene cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A), ¿en qué casos se considera indicado el THR simultáneo?

Recomendación 1. El THR está indicado en pacientes con indicación de TR con enfermedad hepática con hipertensión portal clínicamente significativa y GPVH>10 mmHG o presencia de várices esofágicas.

Evidencia/ recomendación IIB.

Recomendación 2. Los candidatos a THR no requieren ningún criterio adicional de priorización en lista de espera más allá de su puntuación de acuerdo al MELD (Model for End-stage Liver Disease).

Evidencia/ recomendación IIIB.

Se recomienda profilaxis primaria de hipertensión portal aplicando lo acordado en el Consenso de Baveno VI, para la hipertensión portal, con colocación de bandas en varices esofágicas con riesgo de sangrado.

Se sugiere elastografía (fibroscan) para evaluar fibrosis hepática.

En pacientes cirróticos por virus de la hepatitis C, intentar siempre tratamiento con antivirales de acción directa antes del trasplante y tratar el resto de los factores que puedan favorecer la progresión de la hepatopatía, en los casos de cirrosis por

enfermedad hepática grasa no alcohólica, no se estableció ninguna recomendación específica.

2. Candidato a TH con enfermedad renal crónica.

Se define como ERC la presencia de un daño estructural renal crónico con tasa de FG menor de 60 ml/min/1.73 m² durante más de tres meses. Múltiples estudios indican una supervivencia decreciente del TH conforme disminuye el filtrado glomerular, incluso con menor supervivencia de pacientes con THR en diálisis.

Este modelo predice la mortalidad a los tres meses y utiliza como variables: creatinina sérica (CrS), bilirrubina total e INR (índice internacional normalizado).

Entre 22-28% de los pacientes cirróticos evaluados para TH tienen un FG < 60 ml/min; es conocida la dificultad en medir la función renal en cirróticos, las fórmulas basadas en los niveles de creatinina sobreestiman de forma notable (hasta un 30-40%) el FG real en cirróticos con disfunción renal (FG < 40 ml/min); la mayoría de las fórmulas no fueron descritas para estas poblaciones.

La creatinina es un aminoácido producto de la degradación no enzimática de la creatina del músculo, sobreestima la función renal del paciente con cirrosis por la reducción de la masa muscular, disminución de la producción hepática de creatina, la dilución por hipovolemia asociado a la edad, el sexo y el origen étnico. Se considera que la disfunción renal pretrasplante es un factor predictor independiente de mortalidad postrasplante.

La introducción de nuevas fórmulas para estimar el FG con base en los niveles séricos de cistatina C (CistC), reavivaron la esperanza de contar con un método no invasivo que nos permita una evaluación fiel de la función renal de estos pacientes, sin embargo, no se han obtenido resultados concluyentes. La cistatina C es una enzima inhibidora de proteasa de cisteína presente en todas las células nucleadas del organismo que se filtra libremente. Sus valores no se alteran por la masa muscular, por la dieta ni por procesos inflamatorios. No obstante, es un método caro, no disponible

universalmente. Existen otros biomarcadores de lesión tubular renal, que se relacionan con un daño estructural renal como la interleucina 18(IL-18), molécula daño renal (KIM-1), proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP), y lipocaetina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL).

Otro elemento es la dificultad en establecer en muchas ocasiones la etiología de la disfunción renal en el paciente cirrótico, por la existencia de una asociación de diversas alteraciones renales a las hepatopatías; así, por ejemplo, la glomerulonefritis membranoproliferativa se asocia al déficit de α 1 antitripsina y a la hepatitis B y C, la glomerulonefritis por inmunocomplejos se asocia a la hepatitis autoinmune, y la enfermedad poliquística del riñón a la poliquistosis hepática. Otras causas de disfunción renal están constituidas por la diabetes mellitus y la nefropatía hipertensiva, lo que sugiere evaluar proteinuria y daños histológicos renales.

No existen factores predictores fiables de recuperación de la función renal postrasplante y podemos decir que el THR ofrece mejores resultados que el TH seguido de TR en los que desarrollan ERCT tras el TH, con un riesgo entre 8-10 % de necesidad de diálisis o TR secuencial en el primer año postrasplante, y se asocian a una mayor mortalidad entre el primer y tercer año del trasplante.

Los pacientes con enfermedad hepática avanzada y un FG menor de 30 ml/min, con síndrome hepatorenal que requieran terapia renal sustitutiva durante más de 8-12 semanas, o con más de un 30% de fibrosis y glomeruloesclerosis en la biopsia renal, pueden beneficiarse de un THR. Existe un debate respecto a la necesidad de TR en aquellos pacientes con un FG entre 30 mL/min y 60 mL/min, pero actualmente la indicación se suele determinar en base al riesgo de deterioro de la función renal tras el TH, sea por la intervención o por toxicidad farmacológica.

En el escenario de un paciente con criterio de TH con ERC (FG menor de 60) por más de 3 meses, ¿en qué casos considerar el THR?

Recomendación 3. EL THR se recomienda en pacientes con criterio de TH más:

-ERC en régimen dialítico o con FG menor de 30 ml/min.

-ERC con FG entre 30-40 ml/min con signo de mal pronóstico renal: proteinuria mayor de 1g/ 24 h (más de 3 meses) y/o nefropatía diabética y / o hallazgos histológicos de mal pronóstico en biopsia renal (más 30% de glomerulosclerosis o fibrosis intersticial).

Evidencia /recomendación IIIB.

EL FG se puede medir mediante la ecuación MDRD: (*Modificación of Diet in Renal Disease*), se debe realizar biopsia renal, no obstante se debe tener en cuenta que existe riesgo de sangrado en pacientes cirróticos (aunque es bajo por vía transyugular) y no hay buena correlación entre los hallazgos histológicos y la disfunción renal. Su realización tiene poco valor predictivo de la necesidad de TR en el primer año posterior al TH.

3. Candidato a TH con daño renal agudo: criterios de THR.

La IRA es un desafío terapéutico en pacientes con cirrosis hepática, relacionado con los cambios hemodinámicos que se producen en la cirrosis por la vasodilatación arterial sistémica y del lecho esplácnico, además de vasoconstricción de los vasos extrahepáticos. La IRA se produce con frecuencia en las etapas avanzadas de la cirrosis hepática y conlleva mal pronóstico.

La IRA se debe a factores prerrenales, factores intrínsecos del riñón o posrrenales. El daño prerrenal es el resultado de hipoperfusión renal sin daño a los glomérulos o túbulos renales. Sin tratamiento, la IRA prerrenal puede progresar a necrosis tubular aguda, expresión de daño renal intrínseco.

La prevalencia de IRA en la cirrosis se ha informado de 14 a 50% en pacientes con cirrosis. Su prevalencia es de aproximadamente 50% en pacientes con cirrosis y ascitis y de 20% en pacientes con cirrosis en estado avanzado que están hospitalizados. La lesión renal aguda tiene mal pronóstico en estos pacientes y representa un importante predictor de mortalidad a corto plazo.

El síndrome hepatorenal consiste en el deterioro de la función renal relacionada con la disfunción circulatoria sistémica, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y el daño tubular relacionado con las sales biliares. Constituye un modelo fisiopatológico de IRA funcional, que se distingue por vasoconstricción renal intensa, actualmente se considera que puede ocurrir sin o con cambios mínimos estructurales o histológicos importantes en los riñones. Es importante diferenciarlo de otras causas intrarrenales, porque el manejo y el pronóstico son diferentes. En ausencia de biopsia renal, el diagnóstico del síndrome hepatorenal sigue siendo difícil y es esencialmente un diagnóstico de exclusión. En pacientes con cirrosis, el síndrome hepatorenal sobreviene en aproximadamente 18% en un año y 39% en cinco años.

Los criterios principales para el SHR fueron 1) cirrosis con ascitis, 2) sCr > 1,5 mg / dl, (133 mmol / L), 3) ninguna mejoría de la sCr (disminución a un nivel de 133 mmol / L o 1,5 mg / dl) después al menos 2 días de abstinencia de diuréticos y expansión de volumen con albúmina, 4) ausencia de shock, 5) ningún tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos, 6) ausencia de enfermedad renal parenquimatosa indicada por proteinuria > 500 mg / día, microhematuria (> 50 glóbulos rojos por campo de gran aumento) y / o ecografía renal anormal.

En cuanto al TR simultáneo, la recomendación actual es realizarlo a todos los pacientes cirróticos con clasificación AKI (*Acute Kidney Injury*) 3 o enfermedad renal crónica con FG menor de 35 mL/min por más de 4 semanas o con requerimiento de diálisis por más de 8 semanas.

Clasificación actual del síndrome hepatorenal:

Tipo lesión renal aguda (antes tipo I) empeoramiento de la función renal en horas o días.

Tipo enfermedad renal aguda: disfunción renal que no cumple los criterios para AKI y dura menos de 3 meses.

Tipo enfermedad renal crónica: con FG < 60 ml/min/1.73 m³ por más de 3 meses.

Se revisaron los criterios operativos actualmente empleados por la UNOS y reuniones de consenso anteriores, se adoptaron las nuevas definiciones de IRA por el club internacional de la Ascitis: se incluyeron los factores predictivos de reversibilidad de la IRA y sus limitaciones, la dificultad y bajo rendimiento de la biopsia renal en estos pacientes y la ausencia de biomarcadores fiables.

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico amplio que abarca lesión directa del riñón (lesión estructural) o un deterioro agudo de la función (lesión funcional)

La IRA se define como un aumento de la creatinina sérica de ≥ 0.3 mg/dl ($26.5 \mu\text{mol/l}$) dentro de las 48 horas o un aumento porcentual de la creatinina ≥ 50 % del valor inicial dentro de los 7 días, algunos centros postulan por la caída del volumen urinario <0.5 ml/kg/h durante 6 horas.

Clasificación de la IRA en pacientes con cirrosis del Club Internacional de Ascitis

Etapas 1 Incremento de creatinina sérica de más de 0.3 mg/dL ($26.6 \mu\text{mol/l}$) o incremento de la creatinina 0.5 a 2 veces la basal.

Etapas 2 Incremento de creatinina sérica 2 a 3 veces la basal.

Etapas 3 Incremento de la creatinina sérica mayor de tres veces la basal o mayor de 4 mg/dL con incremento agudo mayor de 0.3 mg/dL ($26.6 \mu\text{mol/l}$), o inicio de la terapia de sustitución de la función renal.

Se debe evaluar la permanencia del paciente en diálisis, la persistencia de un FG menor de 30 y la causa.

En el escenario de un paciente con criterio de TH con enfermedad renal aguda sostenida (FG menor de 60 durante un tiempo menor de 3 meses), ¿en qué caso se puede realizar THR?

Recomendación 4. El THR se puede realizar en pacientes con IRA que requiere diálisis durante 6 semanas, de forma intermitente o consecutiva.

Evidencia /recomendación IIIB.

Se debe evaluar la causa de la disfunción renal con el fin de establecer su potencial reversibilidad y la individualización de la biopsia renal en función del riesgo beneficio, no se consideró el FG per se, un criterio de indicación de THR en este contexto. Si se realiza trasplante hepático aislado y mantiene disfunción renal postrasplante se recomienda priorizar un TR secuencial.

Entre los factores asociados a la no recuperación de la función renal y peor supervivencia postrasplante hepático que permiten establecer la indicación de THR:

- Disfunción renal grave pretrasplante: creatinina > 2-2,5 mg/dl (176.8-221 µmol/l) o FG < 30 ml/min o diálisis.
- Duración prolongada de la disfunción renal pretrasplante hepático: > 2 -3 meses
- Diabetes
- Hepatitis C (antes de los antivirales de acción directa)
- Datos histológicos renales de cronicidad irreversible: glomeruloesclerosis > 30-40%
o fibrosis intersticial > 30%
- Edad del receptor y del donante y calidad del donante renal (índice de riesgo).

4. Criterios de trasplante en otras indicaciones.

Hiperoxaliuria primaria tipo 1.

Es una enfermedad metabólica autosómica recesiva causada por el déficit de la enzima alanina glioxilato aminotransferasa, de síntesis hepática, es imprescindible realizar el estudio genético pues solo el tipo 1 cura con el trasplante. El THR se considera la opción más beneficiosa para la supervivencia de estos pacientes, siendo muy malos los

resultados en pacientes con TR aislado, incluso ofrece mejores resultados el TH con FG mayor de 40 ml/min.

En el escenario de un paciente con Hiperoxaliuria primaria tipo 1, ¿en qué caso se considera un THR simultáneo?

Recomendación 5. EL THR está indicado en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1 con FG menor o igual a 40. Se considera el trasplante hepático aislado para pacientes pediátricos con FG mayor de 40 ml/min.

En los pacientes con Hiperoxaluria primaria Tipo I la falta o déficit de esta enzima conduce a la formación de oxalato y glicolato debido a la metabolización del glioxilato por la enzima lactato deshidrogenasa. Estos productos finales son eliminados por el riñón, pero la presencia de grandes cantidades de oxalato satura sobradamente la capacidad de eliminación y conduce a su precipitación y depósito en el tejido renal. A los 20 años de edad, estos pacientes presentan cálculos renales múltiples, conocida como nefrocalcinosis y el 90% de estos pacientes desarrolla ERC, precisando diálisis. Sin embargo, los cristales de oxalato son pobremente movilizados por la hemodiálisis convencional o la diálisis peritoneal.

Con el tiempo, los cristales de oxalato se depositan en la médula ósea y en el hueso, ocasionando osteopenia y osteodistrofia. Además, los depósitos de oxalato pueden desarrollarse en la retina, la capa media de la pared arterial y en el miocardio. La realización de un TR aislado conduce al fracaso dado que el exceso de oxalato se deposita finalmente en el injerto al cabo del tiempo, y compromete la supervivencia de estos injertos.

Poliquistosis hepatorenal

La enfermedad poliquistica hepática puede presentarse en dos situaciones genéticas diferentes: la poliquistosis renal autosómica dominante, que se asocia en un 70-80% de los casos con poliquistosis hepática y la segunda variante que se caracteriza por quistes hepáticos aislados:

En España se realizó una revisión de las series de trasplante por poliquistosis hepatorenal, en las que el 42% recibieron un THR y el 58% un TH aislado. De estos últimos, el 14% requirieron un TR posteriormente.

Los resultados del THR por poliquistosis fueron similares a otras indicaciones de THR. La indicación de TH en pacientes con poliquistosis hepatorenal viene determinada por una afectación difusa hepática sintomática e invalidante, incluyendo síntomas de ocupación (saciedad, alteraciones gastrointestinales, disnea), compresión de estructuras (síndrome de Budd-Chiari, compresión biliar), hipertensión portal (presencia de varices esofágicas, hemorragia por varices, y/o ascitis), complicaciones intratables de los quistes hepáticos (infección, hemorragia) y desnutrición.

Por otra parte, la indicación exige que no haya un tratamiento alternativo para el caso concreto.

En el escenario de un paciente con poliquistosis hepática y renal ¿en qué casos se considera indicado el THR simultáneo?

Recomendación 6. El THR está indicado en los pacientes con poliquistosis hepática y renal con indicación de TH y afectación renal con un FG menor a 40 ml/min.

Evidencia/recomendación IIIB.

Se recomienda valorar en todo caso los criterios individualizados de progresión de la enfermedad renal (por ejemplo, la caída del FG), así como el incremento del tamaño de los quistes y factores de riesgo poblacionales.

Otras enfermedades metabólicas con criterio de THR

Síndrome hemolítico urémico atípico con mutaciones en factor H y posiblemente factor 1.

Amiloidosis sistémica no neuropática familiar

Aciduria metilmalónica

Teniendo en cuenta los aspectos abordados podemos concluir que la decisión de indicar un TH aislado o un THR en un paciente cirrótico con indicación de TH y disfunción renal supone un reto difícil para los hepatólogos, hay que tener en cuenta la gravedad y duración de la disfunción renal y catalogar adecuadamente la enfermedad renal (aguda o crónica) y su etiología, así como las comorbilidades para cada paciente.

4. Criterios del donante para THR.

Se valoran los criterios específicos del donante, dado el incremento del rango etario de los donantes.

Clásicamente se han considerado como donantes idóneos para THR aquellos sin criterios expandidos, se consideran aptos aquellos con edad inferior a 60 años, y en caso de edad entre 50 y 59 años sin historia de hipertensión arterial ni diabetes.

Este estricto criterio limita por una parte el acceso al trasplante a los pacientes candidatos a THR, y por otra parte selecciona los mejores donantes para este grupo de pacientes, se propuso ampliar los criterios de aceptación de donantes para receptores de THR de forma similar a los receptores de TR aislado.

Se plantea la posibilidad de aceptar donantes entre 60 y 70 años sin otros factores de riesgo para THR, siempre que el receptor sea mayor de 60 años. En este caso se valora la realización de biopsia renal.

Respecto la posibilidad de aceptación de donantes en asistolia para THR se considera que por el momento no existe suficientes estudios que apoyen esta opción, y tampoco existen datos sobre los resultados de los donantes en asistolia con recirculación normotérmica.

Por tanto, queda abierta para futuras valoraciones la aceptación de donantes en esta circunstancia.

Recomendación 7. Se recomienda la utilización de donantes con edad inferior a 70 años, en ausencia de historia de hipertensión arterial y/o diabetes.

Donantes de <60 años cuando están presentes hipertensión arterial y/o diabetes. En caso de duda, es preceptivo el empleo de biopsia renal.

Evidencia /recomendación IIIB.

Tolerancia en THR

Es importante recordar que se demostró que la aceptación del injerto hepático inducía una tolerancia dono-específica, es decir, que una vez trasplantado el hígado, los sucesivos injertos (de piel, riñón y corazón) del mismo donante eran tolerados en ausencia de inmunosupresión. Este fenómeno por el que el hígado induce la tolerancia de otros tejidos o tolerogenicidad tiene especial aplicabilidad en el terreno del THR.

Se han propuesto muchos mecanismos inmunológicos que justifican la protección del injerto hepático: a) El parénquima hepático tiene una importante carga de células de Kupffer. Los anticuerpos preformados pueden ser aclarados en el injerto hepático. Por ello, el injerto hepático se ha colocado temporalmente antes que el riñón y permite el secuestro de estos anticuerpos preformados. b) El injerto hepático es una fuente importante de antígeno soluble HLA de clase I. Estas proteínas pueden ser liberadas desde el injerto a la circulación periférica y permitir la neutralización de anticuerpos anti-HLA. c) Los antígenos HLA solubles pueden unirse a la molécula CD8 de los linfocitos citotóxicos, resultando en la incapacidad de estas células de desarrollar su función efectora.

Peculiaridades del tratamiento inmunosupresor en el THR.

El manejo de la inmunosupresión de los pacientes con un THR viene determinado por el protocolo de inmunosupresión para el injerto hepático, conocido por su rol protector, no solo en la fase inicial postrasplante, sino también en el mantenimiento a largo plazo

de la función del injerto renal, mediante la reducción de los niveles de reactividad anti donante, específico por la función renal.

Conclusiones

Es necesario una evaluación exhaustiva de la función hepática y renal para hacer una selección adecuada de los candidatos a trasplante hepatorenal, es importante apreciar los factores de riesgo, así como la etiología, la gravedad y duración de la disfunción renal.

Constituye un reto para todos los profesionales dedicados al trasplante de órganos ofrecer la mejor opción a los pacientes que lo necesiten.

Referencias Bibliograficas

1. Abdo A, Gonzalez L, Lopez O, Cepero M, Collera S, Domnguez J, Suarez O, Daz J, Madrigal G, Benitez P, Castellanos R, Gomez F, Ramos L, Samada M, Hernandez JC, Wilford M, Ysla R. 100 Trasplantes hepáticos en el Centro de Investigaciones Medico Quirúrgicas de Cuba. [www.sld.cu.sitios.100-tho](http://www.sld.cu/sitios.100-tho).
2. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62:968-974.
3. Barcena R. Trasplante combinado de hígado y riñón. *Nefrologia Sup Ext* 2013;4(3):4959. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1240/05_slk_allocation.pdf
4. Castells L, Baliellas C, Bilbao I, Cruzado J, Esforzano García JC, Lladó L, Rimola A, Seron D, Oppenheimer F. Insuficiencia renal en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2014; 37(8):480---491. [Dx.Doi.Org/10.1016/J.Gastrohep.2013.11.006](https://doi.org/10.1016/J.Gastrohep.2013.11.006)
5. Cheng XS, Tan JC, Kim WR. Management of renal failure in end-stage liver disease: A critical appraisal. *Liver Transpl* 2016; 22: 1710-19
6. Formica RN. Simultaneous liver kidney transplantation. Review. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016 nov.

7. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, Fargue S, et al. Primary hyperoxaluria type 1: Indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1729–36. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs078>.
8. Corradi V, Gastaldon F, Caprara C, Giuliani A, Martino F, Ferrari F. Predictors of rapid disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Minerva Med*. 2016; 108:43–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27701376>. Accessed December 11, 2016.
9. De Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63:743-752
10. Di Laudo M, Ravaioli M, La Manna G, Comai G, Cescon M, Del Gaudio M, Zanfi C, Cucchetti A, Ercholani G, Pinna AD. Combined liver-dual kidney transplant: Role in expanded donors. *Liver Transpl*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.24472>.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j 433–485.
12. Grant L, Tujios S, Singal AG. Outcomes of simultaneous liver-kidney transplantation: implications for patient selection. *Curr Opin Organ Transplant* 2018; 23: 264-270.
13. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6: 2651e-2659. UNOS (www.optn.org).
14. Levitsky J, Baker TB, Jie C, Ahya S, Levin M, Friedewald J, Al-Saden P, Salomon DR, Abecassis MM. Plasma protein biomarkers enhance the clinical prediction of kidney injury recovery in patients undergoing liver transplantation. *Hepatology*. 2014;60:2017
15. Meraz-Muñoz A, Garcia-Juarez I. Enfermedad renal crónica en el trasplante hepático: evaluación de la función renal. *Revista de Gastroenterología de México*. 2019; 84(1):57–68. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.07.002>

16. Pardo F, Pons JA, Castells L, Colmenero J, Gómez MA, Lladó L, Pérez B, Prieto M, Briseño J. VI documento de consenso de la sociedad española de trasplante hepático (SETH). <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.012>
17. Piano S, Brocca A, Angeli P. Renal Function in cirrhosis: a critical review of available tools. *Sem Liver Dis* 2018; 38: 230-41
18. Pons J, Revilla-Nuin B, Ramírez P, Baroja-Mazo A, Parrilla P. Tolerancia operacional en el trasplante hepático: más frecuente de lo esperado y cuanto más tiempo pasa desde el trasplante. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 36(9):551---554.
19. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, Goodrich NP, Ojo AO, Meriom RM. Impact of MELD-Based Allocation on End-Stage Renal Disease After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11: 2372---8.
20. Sharma P, Bari K. Chronic Kidney Disease and Related Long-Term Complications After Liver Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22:404---11.
21. Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Nat Publ Gr*. 2015;12:711---9.<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.174>.
22. Angeli P, Garcia- Tsao G, Nadim M. K., Parikh C. Novedades en fisiopatología, definición, y clasificación del síndrome hepatorenal. *JHep*.2019;71; 811-822.www.ont.es./publicaciones/newsletter2020.
23. Hepato-renal simultaneo. Presentación del primer caso realizado en Cuba. *Revista de Investigaciones Médico quirúrgicas CIMEQ* 2002 1(2):60-63.

PANDEMIA POR SARS-COV-2: EFECTOS EN RECEPTORES Y CANDIDATOS DE TRASPLANTE RENAL

Anselmo Abdo-Cuza, Juliette Suarez-López, Roberto Castellanos Gutiérrez, Francisco Gómez-Peire, Rafael Machado-Martínez, Namibia Espinosa Nodarse.

Introducción

A finales de diciembre de 2019 se recibieron en el Hospital de Wuhan en China, pacientes con síntomas predominantes respiratorios de tipo neumónico, que generaron alerta en el personal sanitario por su evolución hacia la gravedad y el dato común de ser trabajadores de un mercado de mariscos y animales salvajes. Los estudios realizados al material de aspirado traqueal demostraron el origen viral, tipo coronavirus, pero la secuencia filogenética no era compatible con ninguno de los seis coronavirus conocidos que causaban enfermedad en humanos. Se describía en ese hallazgo un nuevo coronavirus, inicialmente nombrado 2019-nCoV, con una coincidencia genética de 79,5 % al coronavirus causante de la epidemia del Síndrome respiratorio agudo severo (en inglés **severe acute respiratory syndrome** [SARS]) en 2012, y 96,2 % de coincidencia con coronavirus encontrados en murciélagos. El número de pacientes fue en aumento significativo. La enfermedad se expandió a otras ciudades de China y en enero de 2020 se diagnosticaron casos en países con tráfico aéreo desde y hacia Wuhan. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró emergencia sanitaria mundial, y en marzo de 2020 se estableció la fase pandémica. El virus fue nombrado SARS-CoV-2 y la enfermedad causante COVID-19 (del inglés **coronavirus disease** 2019).

Hasta la fecha (20 de diciembre de 2020) existen reportados 76,8 millones de enfermos en todo el mundo y 1,69 millones de fallecidos.

Fisiopatología

La COVID-19 es una infección viral producida por el SARS-CoV-2 que afecta principalmente las vías respiratorias bajas, y en los casos severos puede producir una respuesta inflamatoria sistémica exagerada y fenómenos trombóticos en diferentes órganos.

Se ha estimado un periodo de incubación medio de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días. Los síntomas de la enfermedad en más de 80 % de los casos son leves (fiebre, tos, expectoración, malestar general), mientras que aproximadamente 20 % de los enfermos pueden tener manifestaciones clínicas de gravedad (neumonía, fallo respiratorio, miocarditis y otras complicaciones) que requieren ingreso hospitalario.

El SARS-CoV-2 utiliza la proteína de espiga (S) densamente glucosilada para entrar a las células del huésped y se une con gran afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), expresada en las células alveolares tipo II y en otros órganos distintos al pulmón.

La COVID-19 resulta de dos procesos fisiopatológicos interrelacionados:

- a) Efecto citopático directo resultante de la infección viral, que predomina en las primeras etapas de la enfermedad.
- b) Respuesta inflamatoria no regulada del huésped, que predomina en las últimas etapas.

La superposición de estos dos procesos fisiopatológicos se traduce fenotípicamente en una enfermedad que evoluciona en 3 etapas:

- a) Estadio I (fase temprana): es el resultado de la replicación viral que condiciona el efecto citopático directo y la activación de la respuesta inmune innata, y se caracteriza por la estabilidad clínica con síntomas leves (ej. tos, fiebre, astenia, dolor de cabeza, mialgia) asociados con linfopenia y elevación de dímero D y deshidrogenasa láctica (LDH).
- b) Estadio II (fase pulmonar): se produce activación de la respuesta inmune adaptativa que resulta en una reducción de la viremia, e inicio de una cascada inflamatoria capaz de causar daño tisular, y se caracteriza por un empeoramiento de la afección respiratoria (con disnea) que puede condicionar insuficiencia respiratoria aguda

asociada con empeoramiento de la linfopenia y elevación moderada de proteína C reactiva (PCR) y transaminasas.

c) Estadio III (fase hiperinflamatoria): caracterizado por insuficiencia multiorgánica fulminante, con frecuente empeoramiento del compromiso pulmonar, resultado de una respuesta inmune no regulada que condiciona un síndrome de tormenta de citoquinas. Este síndrome recuerda la linfocitosis hemofagocítica secundaria.

Otra consideración importante está relacionada con un estado de hipercoagulabilidad asociado tanto con el efecto citopático del virus en el endotelio como con la respuesta inflamatoria. El estado de hipercoagulabilidad puede traducirse en microtrombosis con oclusión de pequeños vasos del lecho vascular pulmonar (que contribuyen al empeoramiento de la hipoxia por alteración de la relación ventilación/perfusión) y luego asociarse con manifestaciones de coagulación intravascular diseminada con significativa repercusión sistémica.

Receptores de trasplante renal

El 17 de marzo de 2020 fue publicado en *American Journal Transplantation* el primer caso de paciente trasplantado de órgano con diagnóstico de COVID-19. Se trataba de un paciente masculino de 52 años de edad, receptor de trasplante renal con 12 años de evolución y residente en la ciudad de Wuhan, China. Su cuadro clínico, estudios de laboratorio y radiológicos fueron similares a población no trasplantada. El protocolo de actuación utilizado fue reducción de inmunosupresión basal e incorporación de bajas dosis de metilprednisolona. El resultado final fue satisfactorio con resolución del cuadro neumónico.

En la literatura actual existen publicaciones de series de casos de pacientes trasplantados, tanto renales como de otros órganos sólidos, que padecen COVID 19.

En receptores de trasplantes puede existir cuadro clínico atípico. La fiebre puede estar ausente hasta en 50 % de los casos, los síntomas gastrointestinales pueden ser más frecuentes (15 – 44 %) que en población no trasplantada, al igual que la disfunción renal (30 – 60 %) y la linfopenia.

Aunque la inmunosupresión pudiera disminuir la respuesta inflamatoria y la posibilidad de hiperinflamación al reducir la producción de citoquinas, se ha demostrado que favorece la replicación viral y el daño tisular.

La tasa de letalidad en población general se ha reportado entre 1 – 5 %, con ascenso hasta 15 % en pacientes hospitalizados. En pacientes receptores de trasplantes se ha reportado entre 7 – 33 % la tasa de letalidad.

El diagnóstico positivo se realiza por rt-PCR SARS-CoV2. Se debe destacar la posibilidad de resultados falsos negativos que pueden estar en relación con inadecuada recolección - transporte - almacenamiento de muestra, así como la carga viral (periodo de la enfermedad) y la sensibilidad de la muestra estudiada, que puede ir desde 32 % en hisopado faríngeo hasta 93 % en lavado broncoalveolar. Existen además estudios rápidos de anticuerpos (IgM, IgG) y antígenos.

En relación al tratamiento, la literatura internacional reconoce la mayor eficacia a los esquemas basados en esteroides en pacientes con insuficiencia respiratoria y Remdesivir (fármaco antiviral utilizado en la enfermedad de Ébola). La profilaxis y tratamiento de fenómenos tromboticos es un pilar decisivo en pacientes graves.

Otros fármacos han sido utilizados basados en estudios observacionales y en experiencias anteriores en otras enfermedades por coronavirus.

En Cuba existe un protocolo único que se ha actualizado a partir de la evidencia internacional y con medicamentos creados y producidos por la industria biotecnológica nacional entre ellos el antiviral HeberFERON® y medicamentos de perfil antiinflamatorio como el anticuerpo monoclonal Itolizumab® y el péptido Jusvinza®.

El HeberFERON®, creado y producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, combina el interferón alfa 2b humano recombinante con el interferón gamma humano recombinante. La combinación ha demostrado mejorar la actividad biológica de los interferones con menos reacciones adversas. En un grupo de pacientes cubanos con diagnóstico de COVID-19, 77 % negativizaron rtPCR al SARS-CoV-2 a los 4 días (96 hr) después de la administración de la primera dosis.

Itolizumab® es un anticuerpo monoclonal (MAb) anti-CD6 recombinante humanizado del isotipo de inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une al dominio 1 del CD6 humano y

modula la activación y proliferación de los linfocitos T inducida por la coestimulación de CD6. Este MAb fue desarrollado en el Centro de Inmunología Molecular (CIM, La Habana, Cuba).

Jusvinza® es un péptido inmunomodulador derivado de la proteína celular de respuesta al estrés (**heat shock protein 60**) diseñada por herramientas bioinformáticas, y se obtiene por síntesis química en el CIGB de La Habana, Cuba.

Los dos fármacos han mostrado resultados satisfactorios en la modulación de la respuesta hiperinflamatoria que puede producirse en la infección por SARS-CoV-2 con escasos eventos adversos, incluida la inmunosupresión.

El tratamiento inmunosupresor que requieren los receptores de trasplantes necesita modificaciones de acuerdo al estado de gravedad de la enfermedad. En la Tabla 1 se presentan las recomendaciones de mayor consenso.

Tabla 1. Modificaciones al protocolo de inmunosupresión en receptores de trasplantes de más de tres meses de evolución

	Paciente de bajo riesgo inmunológico	Comentarios	Reinicio de inmunosupresión **
Paciente asintomático, hisopado SARS-CoV-2 positivo	No modificar	Paciente de alto riesgo*: considerar reducción/suspensión de AZA/MPA/mTORi si se utiliza terapia triple	
Enfermedad leve	Suspender MPA/AZA/mTORi Mantener corticoide/inhibidor calcineurina	Considerar reducción del inhibidor de calcineurina si no mejora en 3-5 días	3-7 días
Enfermedad moderada Sat O ₂ > 94 % en AA FR < 30/min	Suspender MPA/AZA/mTORi Mantener (o reducir) inhibidor calcineurina. Mantener dosis de mantenimiento del corticoide	Pacientes de alto riesgo*: suspender MPA/AZA/mTORi/inhibidor calcineurina Aumentar dosis de prednisona 15-25 mg/d	5-10 días
Enfermedad grave Sat O ₂ < 94 % en AA FR ≥ 30/min Traslado a CTI	Suspender todos los fármacos – Dexametasona 6 mg/kg	Paciente de alto riesgo: considerar el mantenimiento de bajas dosis de inhibidor de calcineurina	5-15 días

* Paciente con alto riesgo de complicaciones: Edad > 70 años, diabetes, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, IMC > 30 kg/m², TFGe < 30 ml/min/1,73 m², uso de timoglobulina en los últimos seis meses. ** Reinicio cauteloso de la IS después de la resolución de los síntomas. AZA: azatioprina, MPA: ácido micofenólico, mTORi: inhibidores de la mTOR, AA: aire ambiente

Se debe tener en cuenta el riesgo que puede existir en receptores de trasplantes que recibieron el órgano durante el periodo pandémico, pues ha sido comprobada la transmisión nosocomial además de la comunitaria. Existen reportes de series de casos de pacientes trasplantados (en Estados Unidos y Brasil) donde se evidenció transmisión hospitalaria entre 10 – 25 %.

Las medidas preventivas han mostrado efectividad en el control de la pandemia por SARS-CoV-2 de forma fehaciente, y deben ser establecidas desde la responsabilidad individual hasta la hospitalaria y social. Entre las principales a implementar se encuentran:

Higiene de manos con agua y jabón durante 20 segundos antes de comer o tocarse la cara y después ir al baño, estornudar, manipular la mascarilla, regresar de lugares públicos, etc. Si no se dispone de agua y jabón se debe usar un desinfectante de manos que contenga al menos 60 % de alcohol. El proceder correcto implica cubrir toda la superficie de las manos y frotarlas hasta que se sientan secas.

Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca sin haberse lavado las manos.

El contacto con familiares dentro de la casa debe respetar la distancia de al menos 2 metro y es imperativo evitar el contacto directo con personas que se conoce están enfermas. La distancia mínima entre la persona enferma y otros miembros del hogar será de 2 metros (aproximadamente la longitud de 2 brazos). Al salir de la casa mantener una distancia de 2 metros otras personas.

Cubrirse boca y nariz con mascarilla cuando esté socializando o en lugares públicos. El uso de la mascarilla no reemplaza el distanciamiento social.

Cubrirse boca y nariz con pañuelo desechable al toser o estornudar, o cubrirse con la parte interna del codo y no expectorar. Botar los pañuelos desechables usados a la basura. Lavarse las manos inmediatamente con agua y jabón por al menos 20 segundos. Si no se dispone de agua y jabón, limpiarse las manos con un desinfectante que contenga al menos 60 % de alcohol.

Limpiar y desinfectar diariamente las superficies que se tocan con frecuencia lo que incluye las mesas, las manijas de las puertas, los interruptores de luz, mesones, barandas, escritorios, teléfonos, teclados, inodoros, grifos, lavamanos y lavaplatos. Si

las superficies están sucias, limpiarlas. Lavar con agua y detergente, o jabón antes de desinfectarlas. Luego, usar desinfectante de uso doméstico.

Estar atento a la aparición de fiebre, tos, dificultad para respirar u otros síntomas de la COVID-19.

Medir la temperatura si presenta síntomas. No medir la temperatura en los 30 minutos posteriores a ejercitarse o después de tomar medicamentos que podrían reducirla, como son acetaminofeno o dipirona.

Candidatos a trasplante renal

El principal efecto de la pandemia por SARS-CoV-2 en los pacientes en listas de espera para trasplantes de órganos sólidos es la significativa disminución en la actividad de trasplantes a nivel mundial. Las causas son múltiples. Entre las de mayor repercusión se encuentra la redistribución de personal sanitario y recursos (camas, quirófanos, ventiladores, etc) hacia áreas dedicadas a atención de pacientes ingresados con COVID-19. De igual forma ha existido disminución del número de donantes aptos.

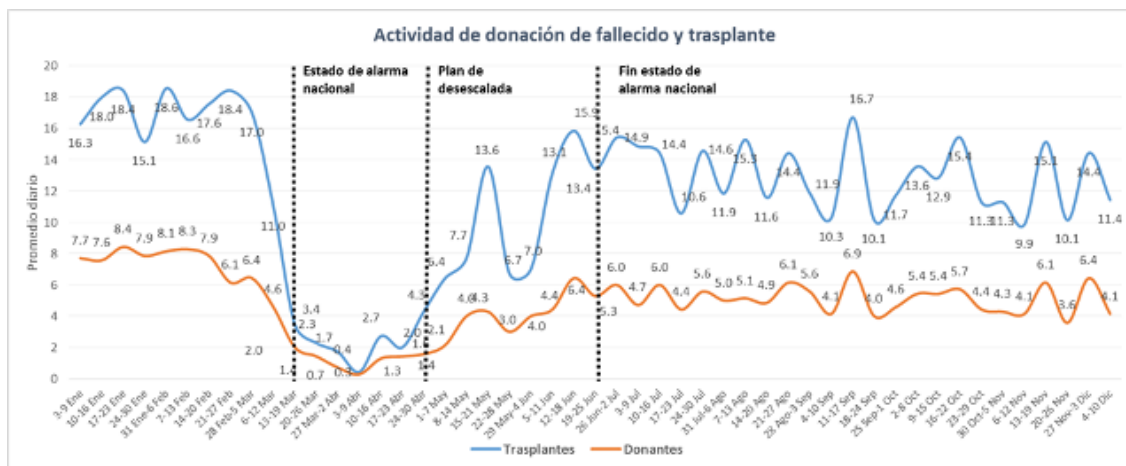
Un artículo publicado por Investigadores de la Universidad de Roma reflejó que entre el 24 de febrero y el 22 de marzo del 2020 se realizaron un promedio de 73 donaciones de donantes fallecidos versus una media histórica de 97 donaciones en igual época del año. Desde que inició el año 2020 se realizaron en Italia 214 trasplantes de órganos sólidos (114 renales, 74 hepáticos, 16 cardíacos, 7 pulmonares y 3 pancreáticos) en comparación a una media histórica en igual periodo de 249 trasplantes.

Una investigación realizada por la **Johns Hopkins University School of Medicine** de Baltimore, Estados Unidos, presentó el primer reporte estadounidense sobre el comportamiento de los programas de trasplante después de iniciada la pandemia. Informó este estudio una reducción del funcionamiento de los programas en la mayoría de los estados. En los últimos días del mes de marzo, el 71,8 % de los programas de trasplante renal de donante vivo suspendieron toda actividad y 24,4 % reportaron restricciones en su funcionamiento. Con respecto al trasplante renal de donante fallecido, el 80,2 % de los programas funcionaron con limitaciones. Por otra parte, el 67,7% de los programas de trasplante hepático con donante vivo fueron suspendidos,

sobre todo en las áreas de alta incidencia. En esta misma actividad, pero dentro de los donantes fallecidos, el 26,7 % funcionaron sin restricción. Entre los programas de trasplantes de corazón y pulmón solo el 18,8 % y el 18,5 % respectivamente funcionaron a plena capacidad.

Un estudio prospectivo puesto en marcha por la Organización Nacional de Trasplante de España (ONT) el día 20 de marzo de 2020 recogió que hasta el día 2 de abril se notificaron un total de 117 casos de COVID-19 en pacientes trasplantados, 23 de ellos en Andalucía, habiéndose informado del fallecimiento de 11 y haciendo notar que solo se dispone del seguimiento del 21 % de los casos notificados. En la mayoría de los casos, la infección se adquirió en la comunidad. En 15 % se sospechó de origen nosocomial, habiéndose desarrollado en 8 pacientes en el postrasplante inmediato. Hasta el momento, no hay ningún caso con sospecha de transmisión a partir del donante.

En España tal como muestra la Figura 1, la actividad de donación y trasplante disminuyó significativamente a lo largo del mes de marzo, conforme la pandemia se extendía y colapsaba los hospitales.



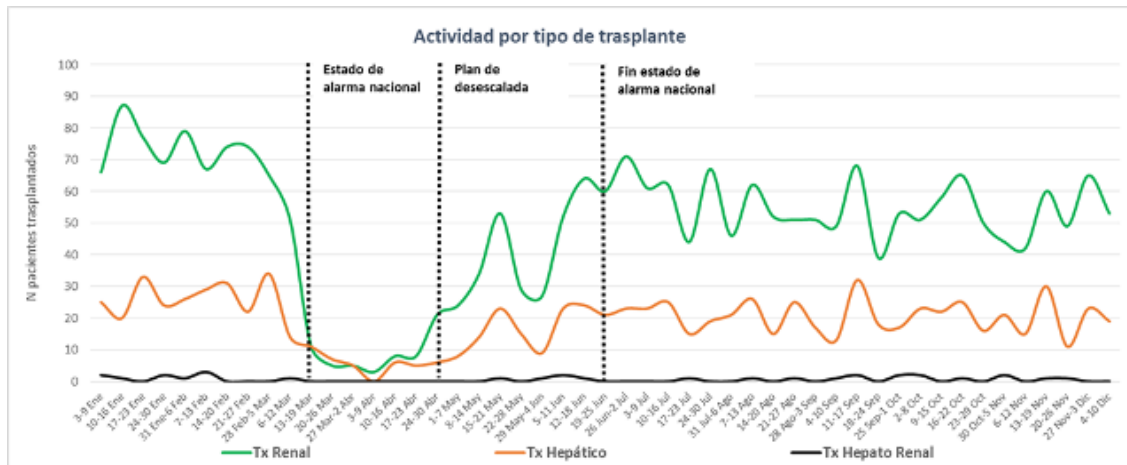


Figura 1. COVID-19: Impacto en la actividad de donación y trasplantes. ONT. http://www.ont.es/infesp/Paginas/Impacto_tx.aspx

Hasta el presente no existe reporte de transmisión del virus SARS-CoV-2 del donante a su receptor. No obstante, las principales sociedades de trasplantes del mundo han acordado las recomendaciones de estudio pretrasplante de donante y receptor, y la no aceptación de donantes positivos a infección por SARS-CoV-2.

Puede ser de interés conocer que existen profesionales dedicados al trasplante que han opinado que descartar donantes con test positivos puede generar pérdida considerable de órganos y recomiendan (puntos de vista personales) en situaciones de emergencia considerar la donación hepática, renal y cardiaca (donantes asintomáticos o con infección leve por SARS-CoV-2) y la exclusión de pulmón e intestino.

Las sociedades científicas desestiman esa actuación y se basan no solo en el riesgo de transmisión donante – receptor sino en el riesgo de transmisión para los profesionales involucrados en la donación y trasplante y el riesgo de transmisión intrahospitalaria.

No obstante, a los efectos de la pandemia por SARS-CoV-2 en la actividad de donación y trasplantes, centros de referencia con alto volumen asistencial y de equipamiento, han desarrollado protocolos específicos para intentar mantener la actividad trasplantadora.

Otra arista de los efectos de la pandemia en los candidatos a trasplante renal se centra en el riesgo para adquirir la infección viral. La estrategia principal es la prevención. Investigadores del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas y el CIGB publicaron

una serie de casos en la que señalan el posible efecto preventivo del interferón alfa 2b humano recombinante por vía intranasal en población de un programa de hemodiálisis, como parte de un protocolo de medidas higiénico – epidemiológicas.

En resumen, la pandemia por SARS-CoV-2 tiene efectos negativos en pacientes candidatos a trasplante renal, en los programas de donación y trasplante y en los receptores de trasplante. Al momento de escribir el presente capítulo se cumple un año de los primeros diagnósticos de SARS-CoV-2 en humanos. Aunque se ha avanzado en el conocimiento sobre el virus y la COVID-19, aun no existe tratamiento antiviral específico, ni siquiera un esquema de tratamiento de probada eficacia mundial y los candidatos vacunales aun transitan las etapas de ensayos clínicos.

Referencias bibliográficas

1. Abdo-Cuza A, Castellanos-Gutiérrez R, Treto-Ramirez J, Arencibia-Larin S, Gómez-Pariente T, González-Fernández T, et al. Safety and efficacy of intranasal recombinant human interferon alfa 2b as prophylaxis for COVID-19 in patients on a hemodialysis program. *J Renal Endocrinol.* 2021;7:e05.
2. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney International* Volume 97, ISSUE 6, P1083-1088, June 01, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.002>.
3. Alves Cunha Ana Luisa, Quispe Cornejo Armin A, Ávila Hilari Adrián, Valdivia Cayoja Adolfo, Chino Mendoza Juan Manuel, et al. Breve historia y fisiopatología del covid-19. *Cuad. - Hosp. Clín.* [Internet]. 2020 Jul [citado 2020 Nov 23]; 61(1): 130-143. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S165267762020000100011&lng=es.
4. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. COVID-19 cómo protegerse y proteger a los demás. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>

5. Chaudhry ZS, Williams JD, Vahia A, Fadel R, Parraga Acosta T, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: A cohort study. *Am J Transplant.* 2020 Nov; 20(11):3051-3060. doi: 10.1111/ajt.16188.
6. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020 Jun 2;172(11):726-734. doi: 10.7326/M20-1301.
7. Fishman JA. The Immunocompromised Transplant Recipient and SARS-CoV-2 Infection. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jun; 31(6):1147-1149. doi: 10.1681/ASN.2020040416.
8. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 7:ciaa1097. doi: 10.1093/cid/ciaa1097.
9. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han SH, et al. COVID19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant.* 2020 Mar 23. doi: 10.1111/ajt.15876.
10. Louty A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020 May 23;395(10237):e95-e96. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31040-0.
11. Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, Mariat C, Mjoen G, Peruzzi L, et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Jun 1;35(6):899-904. doi: 10.1093/ndt/gfaa130.
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
13. Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Kumar D, Green M, Pruett TL, et al. Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transplant.* 2020 Jul;20(7):1768-1772. doi: 10.1111/ajt.15832.

14. Michaels MG, La Hoz RM, Danzigerlsakov L, Blumberg EA, Kumar D, Green M. et al. Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation . Am J Trasplant. 2020. <https://doi.org/10.1111/ajt.15832>
15. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. Am J Transplant. 2020 Jul;20(7):1800-1808. doi: 10.1111/ajt.15941.
16. Ritschl PV, Nevermann N, Wiering L, Wu HH, Morodor P, Brandl A, et al. Solid Organ Transplantation Programs Facing Lack of Empiric Evidence in the COVID19 Pandemic: A By Society Recommendation Consensus Approach. Am J Transplant. 2020 Apr 22. doi: 10.1111/ajt.15933
17. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 May 12;323(18):1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
18. Suárez Muñoz MÁ, Santoyo Santoyo J. Implicaciones de la infección por COVID-19 en el trasplante de órganos. Cir Andal. 2020;31(2):164-66.
19. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020 Apr 21; 323(15):1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
20. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. Am J Transplant. 2020 Jul; 20(7):1859-1863. doi: 10.1111/ajt.15869.

Resultados del programa de TR en el CIMEQ 1986-2020. Nuevas perspectivas para su desarrollo.

Daymiris Méndez Felipe, Julio Valdivia Arencibia, Ernesto Delgado Almora, Carlos Gutiérrez Gutiérrez, Janete Treto Ramírez, Anselmo Abdo Cuza, Sayli Álvarez Díaz, Sandra Arencibia Laín, Glenis Madrigal Batista, Janet Domínguez Cordobés, Sheyla Moret Vara, Norlan Bresle Hernández, Javier Rivero Ojeda, Lourdes María Pérez Clemente, Giannis Velázquez Blanco, Thalia Thais Gómez, Eduardo Prieto Méndez, Anay Jauma Rojas.

Introducción

En el mundo se estima que 850 millones de personas padecen enfermedades renales por diversos factores. La enfermedad renal crónica (ERC) es responsable de al menos 2,4 millones de muertes por año y, en continuo crecimiento ya se posiciona como la sexta causa de muerte a nivel global. El lema del Día Mundial del Riñón 2019, "*Salud renal para todos, en todas partes*" expresa la creciente carga que las enfermedades renales para individuos, gobiernos y sistemas de salud marcados en su mayoría por la disparidad y la inequidad en la salud de los riñones.

Si bien las estrategias nacionales para la atención a las enfermedades no transmisibles (ENT) están presentes en general en muchos países, no es un secreto que faltan políticas específicas dirigidas a la detección, prevención y tratamiento de las enfermedades renales. En este sentido más de la mitad (53%) de los países que cuentan con una estrategia general para las ENT no tienen pautas de manejo generales o específicas de ENT para mejorar la atención de las personas con ERC.

A ello se suma que en los primeros estadios de la ERC el paciente no advierte fácilmente los síntomas. La diabetes, el ritmo de vida sedentario, una alimentación poco saludable, el tabaquismo y el consumo irresponsable de los antiinflamatorios no esteroideos pueden afectar al riñón disminuyendo su funcionamiento y trayendo graves

consecuencias para la salud de quienes lo padecen. En muchos países del llamado primer mundo y más en los países pobres limitados de recursos la falta de acceso a servicios de salud, a médicos y especialistas, a pruebas complementarias, así como la escasa promoción de salud ha favorecido, que según se considera, la ERC sea la quinta causa principal de años de vida perdidos para el año 2040.

En este sentido se estima que 1 de cada 10 personas mayores de 18 años en el mundo tiene ERC en alguno de sus estadios y más del 70% de los pacientes no saben que padecen de una enfermedad renal. Así cuando se determina que requieren una terapia de remplazo de la función renal ya se encuentran en las fases avanzada de la enfermedad y es el TR la modalidad terapéutica que mayor calidad de vida puede ofrecerle a estos enfermos.

El implante de un nuevo riñón funcionante abre para ellos la expectativa de su reincorporación a una vida prácticamente normal y el bienestar psicológico por la no dependencia del riñón artificial.

La demanda de un TR crece de manera exponencial, sin embargo la escasez de órganos constituye el factor limitante fundamental de dicha terapéutica incrementándose las cifras de pacientes en espera de TR con donante fallecido (DF).

El primer TR con DF exitoso en Cuba se realizó el 24 de febrero de 1970, siendo el séptimo país latinoamericano en comenzar esta modalidad de trasplante, sólo 16 años después del primer país en el mundo en realizar este proceder.

Así en 1970 se realizaron 11 trasplantes en el Instituto de Nefrología (INEF) “Abelardo Buch”, que junto a los 6 del Instituto de Medicina Militar, “Luis Díaz Soto” constituyen los 17 TR de ese año. Luego, con el desarrollo de la trasplantología y el manejo de la Muerte Encefálica (ME), a partir de finales de los años 80, se incrementa de forma considerable la donación, permitiendo pasar de unos 10 o 20 trasplantes por años en la primera década del TR, a unos 150 hasta 200 en los años 90 del pasado siglo XX.

En 1994, Cuba se situaba en el primer país de la región y décimo programa en el mundo en cuanto a número de trasplantes por millón de habitantes. Posteriormente como consecuencia de las dificultades económicas del período especial disminuyó la actividad de TR recuperándose de manera sostenible a finales esa década. Desde entonces y hasta noviembre de 2019, se han realizado más de 5000 TR con DF entre los 9 hospitales dedicados a esta actividad.

En el caso de los trasplantes combinados páncreas-riñón, se comenzaron en el país a finales del 80, la mitad en el INEF y la otra en el Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA). A inicios de la década de los 90 también se detuvo este programa que se reanuda después del año 2000, realizando el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) cuatro trasplantes combinados páncreas-riñón. En el caso del trasplante hepato-renal sólo se efectuaron tres en el país, uno en el HHA y dos en el CIMEQ. En Cuba el 94% de los TR han sido realizados con DF, resultados que se asemejan a los del primer mundo. Ello es consecuencia de un adecuado proceso de donación, gracias al apoyo de la familia cubana que ha comprendido la necesidad de donar órganos para salvar a otras personas o sacarlos de los métodos artificiales de sustitución de la función renal.

En el CIMEQ el TR con DF comenzó en el año 1986 y hasta noviembre del 2020 se han realizado un total de 413 TR, de ellos 127 (31 %) con DV y 286 (69 %) con DF.

Tabla 1. TR en el CIMEQ. 1986-2020.

TR en el CIMEQ: 1986-2020
Primer TR con donante fallecido: 1986
Primer TR con donante vivo relacionado: 1994
Total de trasplantes renales (1986-2020): 413
Total de trasplantes renales con donante vivo relacionados (1994-2020): 127
% de trasplantes renales con donante vivo: 31%
Niños trasplantados con donante vivo (2002-2020): 37
Total de trasplantes renales con donante fallecido (1994-2020): 286
Primer TR DV emocionalmente relacionado en Cuba: 2-3-2016
Procedencia de trasplantes renales DV por países: Cuba, Venezuela, Ecuador, Panamá, Honduras, Nicaragua, Argentina.

Dentro de las políticas de desarrollo de la actividad de nefrología vinculadas al TR y la diálisis en la atención terciaria de salud, el CIMEQ ha contribuido a la realización del TR con DF, vinculado no solo a la cirugía del trasplante sino además a la extracción de órganos, el mantenimiento del donante para trasplante en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y promoviendo la actividad de trasplante en diferentes eventos y encuentros, de modo que el proceso de donación de órganos no sea ajeno a ningún centro de salud.

Del mismo modo desde el 2002 en el CIMEQ, de conjunto con el Hospital Pediátrico de Centro Habana, se han realizado 37 TR pediátricos con DV y 8 con DF. De ellos 10 niños dependían de diálisis antes del trasplante y hoy ya se encuentran incorporados a su vida normal. Gracias a la integración de los especialistas de ambos centros también fueron trasplantados niños de Honduras, Venezuela, Ecuador, Nicaragua, Argentina y Panamá.

A partir del año 2000 y hasta la actualidad en el CIMEQ se han realizado 329 TR. Se produjo una disminución en el número de TR realizados en la institución a partir del 2008, lo que guarda relación con la inauguración de nuevos centros para trasplante en el oriente y centro del país, así como el hecho de que las donaciones de órganos que no eran suficientes para suplir la cantidad de enfermos en lista de espera (LE) en toda la isla.

A pesar de estas circunstancias el hospital CIMEQ mantuvo la cirugía del TR y el trasplante hepático. En el 2016 como resultado de los esfuerzos del país comienza a estabilizarse esta actividad con tendencia a realizar entre 10 y 20 TR al año.

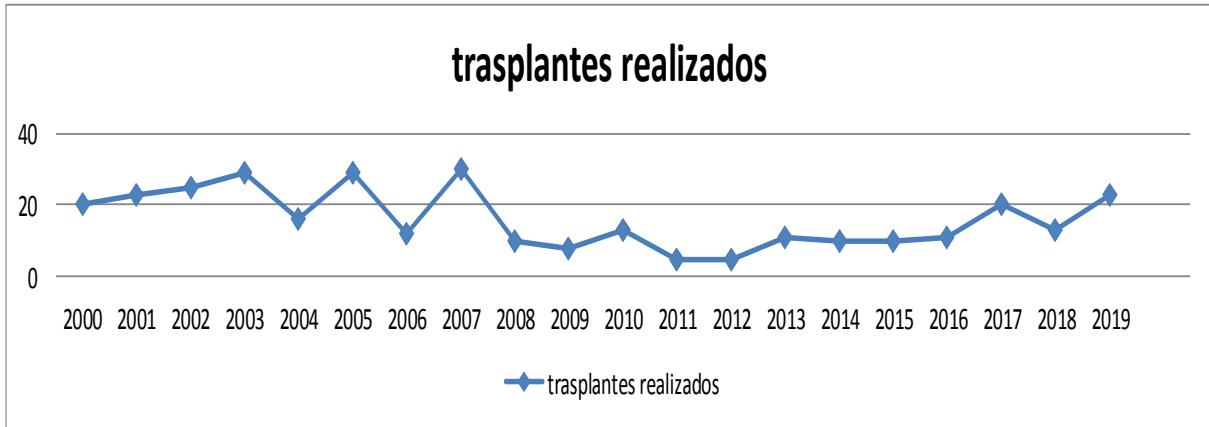


Figura 1: TR realizados en el CIMEQ por años. 2000-2019.

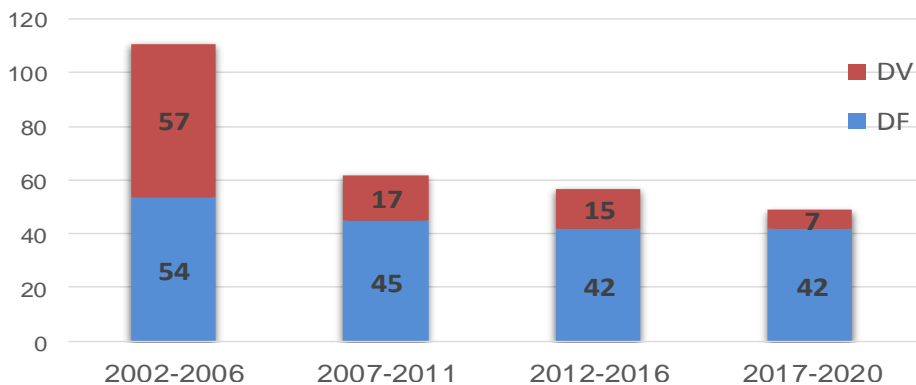


Figura 2: TR en el CIMEQ. 2002-2020

No obstante el CIMEQ continuó con su actividad en trasplante y a partir del 2012 el TR con DF constituyó el (79%) el total de los trasplantes realizados recibiendo a los pacientes de otras provincias distantes (Pinar del Río, Artemisa, Mayabeque) y del CIMEQ. Gracias al sistema de salud cubano, la mayoría de los enfermos renales con tratamiento de suplencia de la función renal o en pre diálisis que presenten las condiciones físicas y psicológicas para recibir un TR, se les ha brindado esta posibilidad, independientemente del lugar donde residen; y el CIMEQ ha volcado todos sus recursos en el estudio y preparación de los receptores dados para el TR con DF,

disposición que ha mantenido durante todos estos años. El TR con DV continuo realizándose pero en menor proporción con el DF (figura 2).

La *Resolución No.857/2015* del Ministerio de Salud Pública publicada en la *Gaceta Oficial de la República de Cuba*, se aprobó el *Reglamento para la dación y trasplantes de órganos y tejidos en DV*, se indica como dadores potenciales vivos a aquellos “individuos mayores de edad, sanos, legalmente capaces”, que mantengan con la persona receptora del trasplante, a) una relación de primer grado de consanguinidad, b) de segundo grado de consanguinidad, c) conyugues, d) hijos de los conyugues con respecto al otro conyugue receptor, lo cual ofrece nuevas oportunidades para la donación en vida. Ello ha modificado en nuestro país la perspectiva de la donación en la población cubana. A partir de entonces se realizó en el 2016 el primer TR con DV emocionalmente relacionado en Cuba, entre esposos, en el CIMEQ, experiencia de la que fuimos parte.

Actualmente debido a la situación epidemiológica mundial por la Covid-19 y en medio de las nuevas medidas epidemiológicas que se han implementado, han disminuido los donantes y en consecuencia el trasplante entre abril y octubre de 2020.

Causas de Enfermedad Renal Crónica en los TR con DF. CIMEQ. 1999-2015.

Las principales causas de ERC en los pacientes trasplantados con DF, son la HTA, las glomerulopatías y la DM, situación muy parecida a lo reportado por otros autores.

En los pacientes TR se describe la HTA y las glomerulopatías como principales causas de ERC-A, ocupando el tercer lugar la DM en un (18,36%) esto se relaciona con su prevalencia creciente en el mundo. Esta entidad es un factor de riesgo independiente para el TR y para el desarrollo de enfermedad coronaria, afectando ambas la supervivencia del paciente y del injerto renal.

Las glomerulopatías, representaron la segunda causa de ERC (27,5%), en los TR con igual comportamiento en estudios realizados en otros centros de Cuba y en América

Latina. Sin embargo, el desplazamiento de la etiología de la ERC-A hacia la nefroangioesclerosis y la DM como consecuencia del envejecimiento de la población han alejado a las glomerulopatías como primera causa según reportes mundiales.

La HTA es la primera causa de ERC en los pacientes TR en esta serie (30%), similar a lo reportado en estudios realizados en el INEF. En otros países como México la HTA como causa de ERC solamente estaba representada en el 12% de los casos estudiados. Es bueno precisar que la frecuencia de HTA en estos pacientes puede enmascarar otras posibles causas de ERC.

En Cuba la DM se encuentra dentro de las primeras 10 causas de muerte, con una tasa de prevalencia de 56.7 por cada 1000 habitantes y tasa de mortalidad de 20.1 por cada 100 000 habitantes, por ende se deduce que el número de casos de ERC y TR con dicho diagnóstico se incrementa significativamente, adquiriendo vital importancia el trabajo preventivo y de control en todos los niveles de atención de salud.

Otra de las causas ERC que se presentaron en los trasplantados fueron las urológicas (12%), aspecto en el que se trabajó durante el protocolo de estudio implementado en el CIMEQ para la preparación del paciente previo al TR.

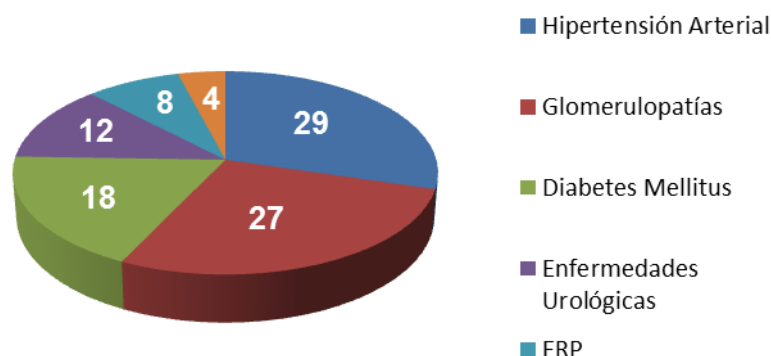


Figura 3: Causas de ERC en los trasplantados renales en el CIMEQ. 1999-2015.

Supervivencia y factores de riesgo en el TR con DF. CIMEQ. 1999-2019.

Los resultados en la supervivencia del paciente y del injerto se deben concebir en conjunto con los cambios demográficos de la población de donantes y receptores. La evaluación de las causas de fracaso del injerto ha sufrido durante los últimos años un cambio significativo. La nefropatía crónica del injerto (NCI) definida por el grupo de Banff en 1991 condujo a que durante muchos años esta entidad inespecífica liderara las causas de fracaso tardío del injerto. La presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular (FI/AT) que define la NCI es un hallazgo muy frecuente en diversos estudios realizados en biopsias de seguimiento y afecta a más de 60 % de los injertos al año del trasplante.

Los factores de riesgo para la supervivencia del paciente y del injerto a corto y largo plazo han sido analizados recientemente por el Grupo de Trasplante del CIMEQ. De ellos los que más influyeron en la supervivencia del injerto son el grado de compatibilidad HLA, el tiempo de isquemia fría, la función renal retardada del injerto, la edad del donante, el tipo de inmunosupresión, la incidencia de rechazo agudo y el efectuar el trasplante en situación de pre diálisis.

La supervivencia del implante en el primer año, a partir del 2002, se ha mantenido alrededor de un 80 % y más, cifra muy similar a los reportes de otros centros de trasplante (figura 4). Con el uso de terapias inmunosupresoras más modernas, el nuevo laboratorio de inmunología, el entrenamiento quirúrgico que ha permitido reducir los tiempos de isquemia y la mejor selección del donante- receptor, el grupo de trasplante del CIMEQ ha logrado mantener estas cifras de supervivencia en el TR con DF.

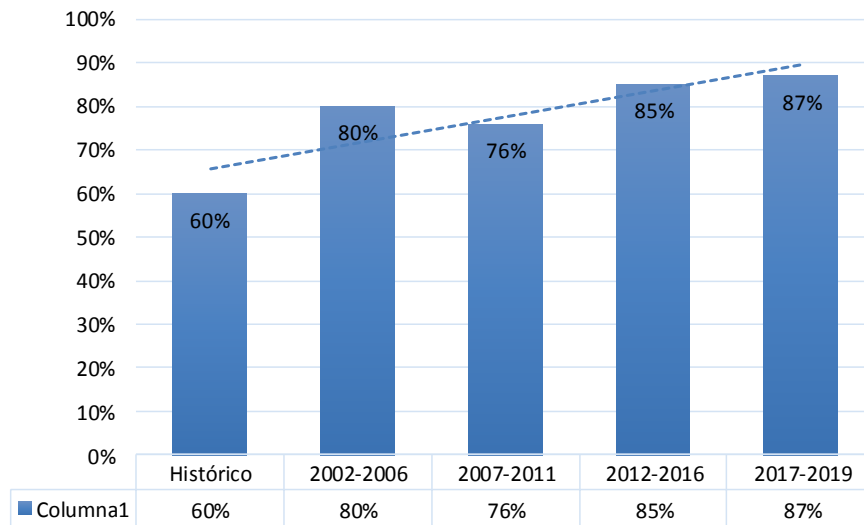


Figura 4: Supervivencia general del implante renal. Primer año. CIMEQ.

Durante estos años, llama la atención que los 10 pacientes que recibieron un segundo TR tienen una supervivencia mayor que aquellos que reciben un primer TR. Figura 5.

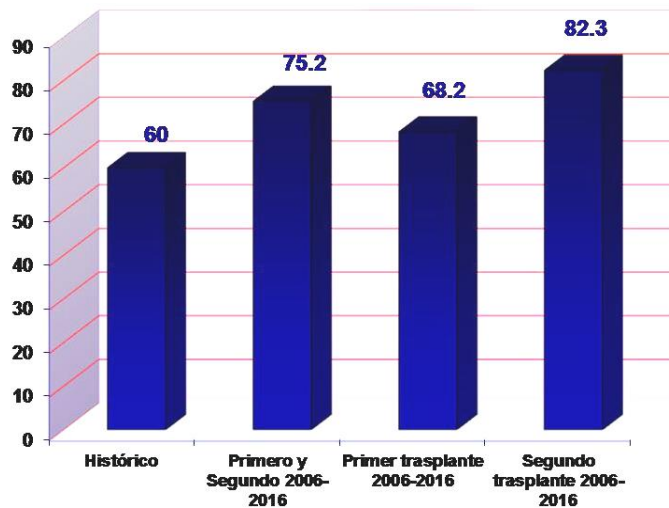


Figura 5: Supervivencia al año del primer y segundo implante DF. CIMEQ. 1986-2016.

El retrasplante mejora la supervivencia de los pacientes respecto a la permanencia en diálisis. Asimismo, los pacientes que pierden un injerto y pasan a diálisis tienen peor supervivencia que los pacientes que permanecen en esta terapia depuradora.

En Estados Unidos, la quinta causa de acceso a un TR es la pérdida de un trasplante previo. Un estudio observacional del registro americano de la UNOS ha demostrado, sobre una cohorte de 250.000 pacientes, una mejor supervivencia a los 10 años del injerto en el caso del primer trasplante cuando se compara con los retrasplantados. Asimismo observaron de forma general, que los pacientes con retrasplante tenían significativamente valores pretrasplante de %PRA más elevados y la incidencia de rechazo agudo también fue mayor.

Por otra parte, otros estudios del registro americano, mostraron que la supervivencia media en el caso de los trasplantados de DF fue de 8,9 años en receptores con un primer injerto renal, frente a 8,4 años en receptores con un segundo o sucesivos trasplantes. Estas diferencias fueron más ostensibles en el caso de injerto de DV (14,4 frente a 12,6 años).

El principal hándicap de estos pacientes son los anticuerpos preformados con %PRA elevados, que implican una mayor posibilidad de inmunorreactividad. Sin embargo, las mejoras de las terapias de inmunosupresión han permitido que los resultados de los segundos trasplantes sean mejores que años atrás.

Recientes publicaciones han analizado el pronóstico de un segundo trasplante cuando este se hace de forma anticipada sin pasar por diálisis tras el fallo del primer injerto. Para ello se analizaron más de 18.000 pacientes delUSRDS entre 1995 y 2007; se compararon los segundos trasplantes anticipados frente a los no anticipados, y se encontró un menor riesgo de pérdida de injerto global (RRa: 0,88) y de muerte con injerto funcionante (RRa: 0,76).

Es una realidad que la supervivencia del injerto a largo plazo ha mejorado en las últimas décadas. Se ha debatido mucho la supervivencia de los segundos trasplantes comparada con la del primer trasplante, y estas dudas vienen dadas por las diferencias importantes entre ambos grupos, que hace que el análisis este influenciado por

numerosas variables dentro de ellas la mejor selección de los receptores y la inmunosupresión.

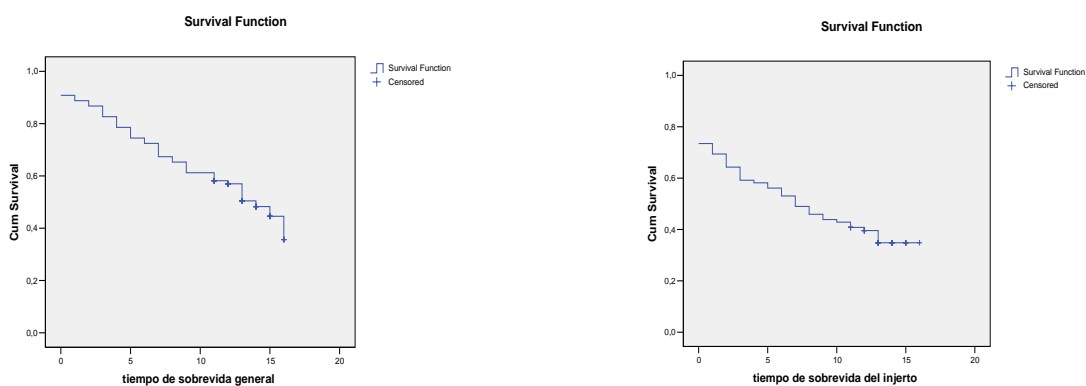
Más recientemente se viene hablando de un factor que predice mucho sobre la supervivencia a mediano y largo plazo y es precisamente el denominado “efecto centro”, definido como la influencia que tiene el equipo clínico-quirúrgico y personal paramédico en un determinado centro hospitalario, independientemente de factores materiales y/o de recursos, algo a lo que mundialmente se le conoce como el efecto del “teems work”.

En otras palabras, en igualdad de condiciones (variables): edad de donantes y receptores, compatibilidades HLA, drogas inmunosupresoras, nivel desarrollado de atención de un hospital, medios diagnósticos, entre otros, puede que un equipo le imprima un excelente resultado a una cohorte de trasplantes y sin embargo otro no lo logre. Incluso para los inmunólogos, grandes defensores del grado de compatibilidad HLA, tanto a corto como a largo plazo, ya vienen remarcando que a 10 años del trasplante, este denominado “efecto centro” es mucho más importante que el tener las 6 compatibilidades HLA.

Al abordar el “efecto centro” se dice que en aquellos hospitales o grupos que mejor manejen el trasplante, puede existir una superioridad de la supervivencia de hasta un 30%, muy por encima que los que no tienen este trabajo adecuado en equipo, y donde la organización y el seguimiento es clave, desde el diagnóstico de complicaciones, hasta su abordaje en el tiempo requerido, el manejo de la inmunosupresión, así como el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones. Esto explica que incluso bajo las mismas condicionales para hacer los trasplantes, unos centros exhiban mejores resultados y otros más bajos, lo cual ha sido demostrado incluso en países del primer mundo.

Estas curvas de supervivencia general de los pacientes trasplantados y del implante durante estos años, fueron similares a lo reportado en centros que utilizan esquemas de inmunosupresión muy parecidos, y reportan una sobrevida global de 73% a los 5 años.

El grupo de TR del CIMEQ ha realizado, a través de diversas investigaciones, un seguimiento de los factores de riesgo para la supervivencia en los pacientes TR durante 15 años postrasplante. Estos estudios han permitido identificar los factores sobre los que se debe trabajar a fin de mejorar los resultados del TR y la calidad de vida de los pacientes. Ello ha posibilitado además el perfeccionamiento del *Protocolo de Estudio para TR*, el esquema de inmunosupresión según los estudios inmunológicos recientes y actualizar el manejo de las infecciones en estos pacientes de riesgo.



Supervivencia Paciente

Grupo años	1	3	5	10	15	media	IC 95%
%	83,8	80,7	74,7	61,2	44,5	10,7	9,7-12

Supervivencia Injerto

Grupo años	1	3	5	10	15	media	IC 95%
%	64,7	58,2	56,1	41,9	34,8	8,0	6,6-9,3

Figura 6: Supervivencia general del paciente y del injerto. CIMEQ. 1999-2015.

La supervivencia general de los pacientes TR, fue de 83,8% al año, 82,7% a los tres años, 74,7% a los cinco años, 61,2 % a los diez años y 44,5% a los quince años, con una media de 10,7 años. En cuanto a la supervivencia general del implante en estos pacientes fue 64,7% al año, 58,2% a los tres años, 56,1% a los cinco años, 41,9% a los diez años y de 34,8% a los quince años, con una media de supervivencia de 8,0 años (figura 6). Estos valores son similares a los reportes mundiales.

En cuanto a los factores de riesgos más frecuentes, según los modelos de regresión de cox aplicados en los 15 años de seguimiento del TR, la enfermedad cardiovascular (ECV) y la anemia fueron los que más influyeron en el estudio de supervivencia tanto para el paciente como el injerto.

Las cardiopatías constituyen la primera causa de mortalidad en el receptor de TR en muchos lugares. Los factores de riesgos pre trasplante, como la HTA, la uremia, la dislipidemia, la DM y el hábito de fumar contribuyen a desarrollar la ECV. Por ende, resulta necesario insistir en la prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y las pericarditis antes del trasplante. Las defunciones con implante funcionando en estos pacientes es la principal causa de muerte después del TR, el problema consiste en que la ECV es a veces asintomática especialmente en diabéticos.

Es conocido que hay riesgo de ECV en los pacientes diabéticos con TR, la DM tipo 2 se asocia a un riesgo considerablemente aumentado de ECV. En Estados Unidos un estudio realizado a 95 000 personas de 22 centros de trasplante confirmó la asociación de DM y complicaciones cardiovasculares.

Otros autores mencionan que el riesgo de enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular es 3 veces mayor en pacientes diabéticos comparados con los no diabéticos, lo cual guarda relación con el estudio poblacional de Framingham corroborando que la presencia de enfermedad coronaria en los pacientes trasplantados es mayor.

Considerando que la DM está en aumento en todo el mundo, el trabajo de prevención y control hace que estos pacientes cada vez vivan más años, y se espera en un futuro cercano que los casos de ERC-A por DM en diálisis y trasplante aumenten de una forma importante.

En el caso de la anemia, complicación frecuente en la población sometida a TR (35-40%), tiene un fuerte impacto en la supervivencia del paciente y del injerto. Su tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis en los pacientes con NCI disminuye el requerimiento de transfusiones y mejora la calidad de vida. Está por definir

el nivel de hemoglobina diana en el paciente sometido a TR con disfunción crónica y, aunque puede asumirse la misma que en la población no sometida a trasplante (10-12 g/dl), un ensayo clínico reciente sugiere que la normalización de la hemoglobina (13-15 g/dl) es segura y se asocia con una menor progresión de la enfermedad renal a los 2 años (2,4 ml/min/1,73 m² en el grupo de normalización vs. 5,9 ml/min/1,73 m² en el grupo de corrección parcial). Estos aspectos serán abordados en otros capítulos.

Causa de mortalidad en el TR. CIMEQ. 1999-2015.

El grupo de TR del CIMEQ, realizó un estudio desde el 1999- 2004 en los pacientes trasplantados renales arrojando como primera causa de muerte en ese entonces las infecciones, situación que generó un profundo análisis del tema y según el mapa microbiológico del centro, en aquel momento, se modificó la profilaxis antibiótica y los protocolos de infección relacionados con el TR.

Posteriormente se continuó el estudio hasta el año 2015. En la tabla 2 se aprecia que las ECV pasan a ocupar el primer lugar dentro de las causas de muerte de los pacientes (55%) y las infecciones que en el estudio anterior se encontraban en un 55,5% ahora se presentaban en el 36,7% de los casos.

Tabla 2: Causa de muerte en pacientes TR. CIMEQ. 1999-2015.

Causas de mortalidad	Donante fallecido		Donante vivo		Total	
	n	%	n	%	n	%
ECV	16	32,6	6	12,2	22	44,8
Infecciones	13	26,5	5	10,2	18	36,7
Shock hipovolémico	2	4,08	1	2,04	3	6,12
Cirrosis hepática	1	2,04	0	0	1	2,04
Otras causas	5	10,20	0	0	5	10,2
Total	37	75,5	12	24,5	49	100

No obstante es evidente la necesidad de continuar trabajando para reducir aún más las cifras de casos infectados. Es importante resaltar que el riesgo de infección en un

paciente trasplantado depende del balance entre la inmunosupresor y la exposición epidemiológica a la que se somete. En el primero influyen el estado nutricional e inmunológico derivado de la enfermedad renal, la presencia de infección por virus de la hepatitis B y C, el tratamiento con esteroides y la inmunosupresión administrada. A pesar de ello, existen países como Chile, que reporta en 100 TR estudiados, a las infecciones como la primera causa de muerte con un 66%.

Protocolo de estudio para TR con DF. CIMEQ. 2007-2020.

En el *Protocolo de Estudio para TR con DF* del CIMEQ, aplicado desde el año 2007, se recogen los resultados del electrocardiograma, ecocardiograma, y otros estudios especiales de la función cardiovascular incluidos en el mismo, propuestos fundamentalmente para los receptores de 60 años y más, diabéticos, hipertensos, fumadores o con otros factores de riesgo asociados a la presencia de enfermedad cardiovascular así como una evaluación sistemática por Cardiología.

A ello se une el mapa vascular del paciente con toda la información desde el orden vascular, facilitando la colocación del injerto y la canalización de los vasos para el manejo anestésico, el estado actual del acceso vascular para hemodiálisis en el caso que requiera tratamiento depurador de soporte, entre otros aspectos. Estos hallazgos han permitido un mejor manejo del enfermo y acortar el tiempo quirúrgico de manera significativa.

El protocolo mencionado se ha ido perfeccionando según las características del centro y de las situaciones de salud encontradas durante estos años en el estudio del receptor para TR.

Dentro de las situaciones de salud encontradas en nuestros receptores se encuentran las anomalías urológicas que pueden conducir a pérdida del implante si no se diagnostican y corrigen de forma temprana y así evitar graves complicaciones postrasplante. En este sentido el protocolo establece que todos aquellos pacientes con una historia previa de anomalías vesicales, genitourinarias, vejigas neurogénicas, obstrucción del cuello vesical o valvas de uretra posterior deben someterse a un

estudio urológico previo al TR. Lo anterior incluye información en forma de imágenes de la vía excretora del paciente antes del TR así como las evaluaciones y tratamientos realizados previamente especialmente las reconstrucciones vesicales, las vejigas afuncionantes, las estenosis uretrales, el reflujo vesico-ureteral, la hidronefrosis, las litiasis, entre otras.

En el mencionado protocolo se abordan además las infecciones que pudieran estar presentes en el receptor de trasplante, desde las del acceso vascular hasta las que emerjan a nivel de cualquier aparato o sistema, además del cultivo del líquido de preservación del órgano. Se incluyen también las infecciones parasitarias en el estudio pre-trasplante por el lugar donde residen la mayoría de estos pacientes. A partir de ello, se han creado pautas de tratamiento para las infecciones de origen bacterianas, micóticas, virales y parasitarias en el TR a corto y largo plazo.

Enfermedades asociadas en el seguimiento del TR. CIMEQ. 2020.

En el caso del CIMEQ, en las tablas 3 y 4, se presentan las edades de los pacientes TR y la evolución de las enfermedades asociadas durante su seguimiento en consulta de trasplante.

Tabla 3: Edad y TR. CIMEQ. 2020.

Edad (años)	Total de pacientes	%
<60 años	74	74,7%
60-70 años	27	27,2%
≥70 años	3	3,1%

El 74% de los pacientes trasplantados que se encuentran en consulta de seguimiento son menores de 60 años, de ellos la mayoría son hipertensos y el 22,2% presentan disfunción del injerto renal. Dentro del grupo mayor de 70 años solo hay 3 pacientes de los cuales 1 es DM, HTA y síndrome metabólico (SM) con un daño vascular sistémico, los otros 2 son HTA.

Al inicio de la actividad de TR en el CIMEQ, la edad promedio de los pacientes TR fue de $47,3 \pm 12,8$ años, y el promedio de edad del TR con DF fue significativamente superior al DV, lo anterior pudo estar relacionado con las características de los pacientes que se dializaban en el centro y en los centros asignados para TR. Aproximadamente a partir del 2004, se muestra una tendencia al incremento del promedio de edad para receptores en LE para TR en el hospital, tal y como ocurre a nivel mundial.

Los pacientes añosos tienen una mayor morbilidad y mortalidad por presentar complicaciones propias de la enfermedad que la origina, así como más eventos cardiovasculares, que pueden provocar la muerte antes de iniciar el tratamiento dialítico o recibir un TR. Los TR en este grupo presentan más factores de riesgo como la HTA, la DM, los trastornos de los lípidos y vasculares, así como las infecciones y el incremento de las enfermedades malignas.

A pesar de tratarse de un tipo de trasplante más complejo, desde la técnica quirúrgica hasta su preparación pre y postrasplante, en el CIMEQ se han realizado 30 TR a pacientes mayores de 60 años, de ellos 28 efectuados con DF y 2 con DV. Hasta el momento el 73 % mantienen buena función del injerto, solo el 27 % falleció debido a complicaciones cardiovasculares en primer orden. Dentro de este grupo de trasplantados, las enfermedades asociadas fueron la HTA, la dislipidemia y las neoplasias malignas entre otros. Este grupo representa el 7.4% de los 413 TR realizados en el CIMEQ.

Tabla 4: Enfermedades asociadas al TR. CIMEQ. 2020.

Enfermedades Asociadas	Total de pacientes	%
Retrasplante	6	6%
Diabetes Mellitus	12	12%
Diabetes pos trasplante	11	11%
HTA	70	70%
Síndrome Metabólico	23	23,2%
Enfermedad Vascul ar Sistémica	8	8 %
DM/HTA/SM	21	21,2%
Disfunción del injerto	22	22,2%
Infección Urinaria del injerto renal	22	22,2%
Problemas vía urinaria del injerto renal	9	9%
Hepatitis C	11	11%
Pacientes que recibieron tratamiento antiviral para Hepatitis C	4	4%
Necrosis vascular femoral	4	4%
Cáncer en piel y óseo	5 (piel) y 2 (hueso)	7%
Hipotiroidismo	1	1%
Síndrome Antifosfolípido	1	1%

Dentro de las enfermedades asociadas al TR en nuestros pacientes, la más prevalente es la HTA. Las principales causas de HTA postrasplante están relacionadas con la HTA esencial preexistente, la nefropatía crónica del aloinjerto, los inhibidores de la calcineurina, los esteroides, la glomerulonefritis recidivante, los riñones nativos enfermos y la estenosis de la arteria renal. Se identifica la HTA como factor de riesgo para la ECV y el deterioro renal tanto en la población general como en el 70% de los trasplantados en seguimiento.

Recientemente Mazzuchi y colaboradores, basándose en los datos del registro europeo de TR, han planteado una relación estrecha entre la HTA y la supervivencia del injerto renal, concluyendo que la primera es un factor predictivo capaz de acortar significativamente la supervivencia del injerto renal a largo plazo.

Actualmente no existe un consenso universal sobre las cifras que definen la HTA en los pacientes trasplantados, pero la mayor parte de los reportes coinciden en utilizar como parámetro ideal a 130/80 mmHg.

Dislipidemia y síndrome metabólico

Constituye otro de los factores de riesgo presente en el seguimiento de los pacientes TR, aparece aproximadamente en 60% de ellos. Aunque no se han realizado grandes ensayos de intervención en pacientes TR, se ha demostrado en investigaciones observacionales que existe una asociación entre la enfermedad vascular y la dislipidemia, además hay pruebas que asocian la dislipidemia a una menor supervivencia del injerto.

Estas entidades representan una serie de condiciones patológicas diversas cuyo único elemento común es una alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre (colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y LDL) y otras sustancias de desecho del metabolismo como el ácido úrico, presentes en el 23% de los TR.

El estudio de este desorden metabólico ha cobrado particular importancia desde que el famoso estudio de Framingham, a finales de la década de los 70, demostrando que éste es uno de los principales factores de riesgo de varias enfermedades.

El colesterol tiende a fijarse en las paredes de las arterias, formando placas de ateroma, que las van estrechando hasta obstruirlas. Si bien la afectación más estudiada y comentada es la de las arterias coronarias, que conduce al infarto agudo de miocardio, en realidad esta afectación puede ocurrir a nivel de todo el árbol arterial y provocar la afectación de los más diversos órganos, el injerto no queda excluido a este daño.

La oxidación del LDL tiene efectos sobre las células endoteliales, musculares, monocitos, macrófagos, lo cual puede contribuir a la progresión del daño vascular, favoreciendo el desarrollo de la disfunción crónica del injerto presente en el 22% de los pacientes atendidos en consulta de TR.

DM pos trasplante

Es otro de los factores de riesgo que sola o junto a la HTA conllevan a la NCI y favorece la presencia de ECV en los trasplantados.

En consulta de seguimiento en el CIMEQ existen 18 TR con DM (18,1%), de ellos el 61 % tenían antecedentes de ser diabéticos y 39% presentaron una DM postrasplante. Estas cifras son parecidas al comportamiento de la enfermedad en los trasplantados en Cuba. La intervención preventiva, la selección de la inmunosupresión y el trabajo multidisciplinario logran mejor resultados en el control de estos pacientes, considerando además que el apoyo de la familia es de vital importancia.

Hepatitis C

En el caso de los trasplantados renales con hepatitis C el 4% fueron incluidos en el protocolo de tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa, logrando que los PCR virus C fueran negativos. Otros pacientes no cumplían los requerimientos establecidos en el protocolo para recibir el tratamiento por presentar disfunción crónica del injerto. Este trabajo realizado de conjunto entre los servicios de Nefrología y Gastroenterología del centro debe continuar en los próximos años con otros candidatos.

Infecciones urinarias

Es importante señalar que los problemas urológicos e infecciones urinarias frecuentes, constituyen en el 22,2% de los TR, un factor de riesgo para la supervivencia del injerto y del paciente siendo estos aspectos tan importantes como la HTA, DM, síndrome Metabólico, entre otros.

Las infecciones urinarias complicadas, la mayoría de ellas por gérmenes multirresistentes, y asociadas a problemas urológicos en los TR presentan una alta probabilidad de pérdida del injerto a corto plazo e incluso de mortalidad en estos pacientes. Por su importancia en otro capítulo nos dedicamos a abordar el manejo de

las infecciones por gérmenes multirresistentes en el TR, dentro de ellas las del tracto urinario.

Estos esfuerzos evidencian la prioridad dada por el Hospital CIMEQ al TR lo que se refleja en el trabajo coordinado de su Grupo de Trasplante, articulador de todas las especialidades que en él actúan, para incidir en los resultados que se han obtenido entre los años 1986 y 2019. A ello se suma la implementación desde el 2007 en el CIMEQ del *Protocolo de Estudio para Trasplante Renal con Donante Fallecido* y el *Protocolo de Estudio para Trasplante Renal con Donante Vivo* que se encuentran en permanente evaluación y que garantizan el adecuado seguimiento a los TR reajustando el estudio del paciente según sea necesario y de forma escalonada para garantizar el ahorro de recursos y el éxito del TR.

A pesar de las difíciles situaciones económicas se ha contado con los recursos necesarios para que el programa de TR no se detenga y pacientes de Provincias como Artemisa, Pinar del Río, Mayabeque, La Habana, así como del resto del país cuando ha sido necesario, cuenten con un centro más donde puedan acceder a un TR y recibir un seguimiento evolutivo a través de consultas, o en sus mismos territorios a partir de la coordinación entre especialistas del hospital y los de su área básica de salud o con nefrólogos de los centros de diálisis cercanos a su residencia. Todo ello ha garantizado que ninguno de nuestros pacientes haya dejado de ser atendidos en medio de la pandemia por la Covid-19.

El éxito del TR de DF es resultado de un tratamiento multidisciplinario, costoso, complejo y altamente especializado que depende de una perfecta organización, conocimiento y cumplimiento de los protocolos establecidos por parte de los disímiles especialistas que se involucran en él. Solo un accionar coordinado, integral, profesional y ético, puede garantizar la evolución satisfactoria del injerto y del paciente, así como prevenir y atenuar las complicaciones que pueden aparecer en la evolución de su TR.

Referencias Bibliográficas:

1. Abdo Cusa A, Valdivia Arencibia J, Castellanos Gutierrez R, Falcón Caballeros J, Wilford de León, et al. Una alternativa a la vida: el trasplante. *Av Med Cuba* 2004; 11(37):4-7.
2. Crespo BM, Esforzado AN, Ricart Brulles MJ, Oppenheimer SF. [Long term results of living donor kidney transplantation: graft and patient survival]. *Arch Esp Urol* 2005; 58(6):537-542.
3. Delgado Almora E, Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez Y, López Cruz O, Abdo Cuza A, Collera Rodríguez S, Díaz Mesa J, Romero Rodríguez J, Rodríguez Rodríguez I, Domínguez Cordovés Y, Madrigal Batista G, Fernández Rodríguez L, Hernández Rivero H, Suárez Savio O, Rivero Ojeda J, Frigola Cartaya Y, Gutiérrez Martínez J. "Seguimiento del paciente trasplantado renal". En: Valdivia Arencibia. *El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 19. /291. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3.*
4. Delgado Almora E, Valdivia Arencibia J, Dra. Méndez Felipe D, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez Y, Forte Riverón M. Alteraciones lipídicas asociadas al trasplante renal. *Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol 2 NUM1 2010; ISSN -1025-7292.*
5. Faravardeh A, Eickhoff M, Jackson S, Spong R, Kukla A, Issa N, Matas AJ, Ibrahim HN: Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation* 96: 1089– 1096, 2013.
6. Gaceta Oficial No. 33 de la República de Cuba. Resolución No.857/2015 del Ministerio de Salud Pública. Edición Extraordinaria. 17 septiembre del 2015. ISSN 1682-7611.
7. Hall Smith Ch, Gutiérrez Gutiérrez C, Hernández Perera A, González Báez Y, Mariño Domínguez J, Méndez Felipe D. Factores de riesgo en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Revista Investigaciones Médico*

Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol 2 NUM1 2010; ISSN -1025-7292.

8. Kantarovich F, Kreis H, Carbajal R y Mármol A. Evaluación clínica de factores predictivos tempranos para el Trasplante Renal. *Transp Proc.* 33, 1192-1193. 2001.
9. Kasbia GS, Farragher J, Kim SJ, Famure O, Jassal SV: A crosssectional study examining the functional independence of elderly individuals with a functioning kidney transplant. *Transplantation* 98: 864–870. 2014.
10. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (Suppl 15): S1-S86
11. Knoll GA: Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis* 61: 790–797. 2013.
12. Luna E, Hernández AA, Ramos Verde A, González Roncero FM, Aguera M, Franco Esteve A, et al. Marcadores de supervivencia del donante y del receptor. *Nefrología Sup Ext* 2015; 6(2):37-67.
13. Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Herrera M, Molina S, Parodis Y, et al. Trasplante Renal en Cuba. *Revista Cubana Medicina.* 2005; 44(1-2): 1-5.
14. Mármol Soñora A, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Méndez Felipe D, Forte Riverón M. “Hemodiálisis o Trasplante Renal”. En Valdivia Arencibia .*Vivir con Diálisis. Estrategias de Afrontamiento y desarrollo.* Capítulo 14. / 193-209. Editorial CIMEQ. ISBN: 978-959-238-153-7. 2016.
15. Mármol Soñora A, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Méndez Felipe D . “La hemodiálisis después del trasplante renal”. En Valdivia Arencibia .*Vivir con Diálisis. Estrategias de Afrontamiento y desarrollo.* Capítulo 15. / 210-221. Editorial CIMEQ. ISBN: 978-959-238-153-7.2016
16. Mármol Soñora A, Enamorado A, Hidalgo O, Gutiérrez F, Leyva C, Borroto G, Valdivia J, Florín J, Hernández M, Curbelo L, Matos A, Serra J, Chang A. Trasplante Renal con donante cadáver, 2015-2018, Cuba. *Rev Mexicana de Tx* 2019; 8 (supl 1). S 171. ISSN: 2007-6800. www.medigraphic.org.mx.

17. Méndez Felipe, D. Trasplante renal en el CIMEQ. NEFROCIMEQ-2006. Editorial CIMEQ. [CD-ROM]. Publicación digital ISBN 959-238-121-6.2006.
18. Méndez Felipe, D. Experiencia en pacientes dialíticos, relación con la Diabetes Mellitus. Resúmenes XIII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. VOL. XV - Nº 4 - Año 2007 <http://www.revistaalad.com/pdfs/070403co.pdf>.
19. Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez Y, Forte Riverón M. Infección por Citomegalovirus en trasplantado renal. Revista de Investigaciones Médico Quirúrgica. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.2007.v.1.n.9.p.59.ISSN-1025-7292.CIMEQ.2007.
20. Méndez D, Gutiérrez C, Castellanos R, Valdivia J, Delgado E. Infecciones en pacientes trasplantados renales. Revista de Investigaciones Médico Quirúrgicas 2007; 1(9):60.
21. Méndez Felipe D, Valdivia J, Abdo A, Treto J, Gutiérrez C, Delgado E, Velasco N, Pérez L, Florín J, Collera S, Madrigal G, González L, Cepero M, Rivero J, Mármol A. Trasplante renal con donante vivo: experiencia del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. Propuesta de un Protocolo de estudio, aceptación y evolución". Actualizaciones de trasplante 2008. Sevilla 297-299. ISBN: 978-84-690-9010-7 Págs. 297-299.
22. Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez Y, Forte Riverón M. Coordinación de la actividad de trasplante renal donante fallecido en el hospital CIMEQ. Interrelación con otros centros. Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol 2 NUM1 2010; ISSN -1025-7292. 2010.
23. Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Valdivia Arencibia J, Treto Ramírez Y, Gutiérrez Gutiérrez C, Forte Riverón M. Infecciones bacterianas en el posoperatorio del receptor de trasplante renal . Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol 2 Número1 2010; ISSN -1025-7292. 2010.
24. Méndez Felipe D, Valdivia Arancibia J, Delgado Almora E, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez Y, Forte Riverón M. Trasplante renal con donante vivo. Experiencia

en nuestro centro. Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol 2 NUM1 2010; ISSN -1025-7292.2010.

25. Méndez Felipe D, Leyva de la Torre, C. "Interacciones farmacológicas de medicamentos no inmunosupresores utilizados con más frecuencia en el trasplante renal". En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo /415. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3. 2013.
26. Méndez Felipe, D, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez Y, Guerra Izquierdo J, Rodríguez Y. "La preparación del receptor para trasplante renal con donante fallecido. Protocolo de estudio. Nuestra experiencia". En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 14. /224. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3. 2013.
27. Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez Y, Guerra Izquierdo J, Forte Riberón M, Rodríguez Muñoz Y. "Consideraciones nutricionales en el trasplante renal. Experiencia de nuestro centro". En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 29. /513. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3. 2013.
28. Méndez Felipe D, Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez Y, Forte Riverón, Rodríguez Muñoz Y, Guerra Izquierdo J. "El donante en el trasplante renal. Protocolo de estudio y seguimiento de la pareja donante receptor". En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante vivo. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 6: /75. Editorial CIMEQ.2012. ISBN: 978-959-238-148-3. 2012.
29. Méndez Felipe, D Sobre la nutrición y el Trasplante Renal. A propósito de un estudio longitudinal. Revista cubana de Alimentación y Nutrición. Vol.26 No 2 (suplemento 2) julio-diciembre del 2016.
30. Méndez Felipe D, Salfrán Vázquez G, Martín Cordero J, Hernández González R. "Aspectos nutricionales en los pacientes con enfermedad renal crónica en

- hemodiálisis”. En Valdivia Arencibia. Vivir con Diálisis. Estrategias de Afrontamiento y desarrollo. / 148-182. Editorial CIMEQ. ISBN: 978-959-238-153-7. 2016.
31. Méndez Felipe D, Álvarez Díaz S, Treto Ramírez Y, Delgado Almora E, Pérez Clemente Lourdes, Arencibia Larín S, Rodríguez Ramírez Y, Gutiérrez Gutiérrez, Valdivia Arencibia J. “Nutrición del paciente con enfermedad renal crónica en el nivel secundario y terciario de salud”. En: Valdivia Arencibia. Prevención de las enfermedades renales en el nivel secundario y terciario de salud. Medidas de nefroprotección. Capítulo 4. Editorial Digital “Ediciones Centinela”. ISBN 978-959-7243-49-6. 2017.
32. O’Hare AM, Szarka J, McFarland LV, Taylor JS, Sudore RL, Trivedi R, Reinke LF, Vig EK: Provider perspectives on advance care planning for patients with kidney disease: Whose job is it anyway? Clin J Am Soc Nephrol 11: 855–866, 2016.
33. Pérez Clemente L; Gutiérrez Gutiérrez C, Florín Yrabién J; Méndez Felipe D; Valdivia Arencibia J; Delgado Almora E. Comportamiento de la infección en el niño con Trasplante Renal de donante vivo. IV Congreso de Nefrología en Internet. Sección de Nefrología del Hospital General Yagüe de Burgos y Fundación Puigvert de Barcelona. España. 15 al 30 de noviembre de 2007.
34. Pérez-Saez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J, Catalan Renal Registry C: Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged ≥ 75 Years: A Time-Dependent Analysis. American journal of transplantation 2016, 16(9):2724-2733.
35. Pinter J, Hanson CS, Craig JC, Chapman JR, Budde K, Halleck F, Tong A: ‘I feel stronger and younger all the time’-perspectives of elderly kidney transplant recipients: Thematic synthesis of qualitative research. Nephrol Dial Transplant 31: 1531–1540, 2016.
36. Rodríguez Muñoz Y, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez Y, Valdivia Arencibia Y, Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Forte Riverón M, Guerra Izquierdo J, Álvarez Díaz S. “Hemodiálisis en el adulto mayor. Particularidades”. En Valdivia Arencibia. Vivir con Diálisis. Estrategias de Afrontamiento y desarrollo. Capítulo 10. / 124-139. Editorial CIMEQ. ISBN: 978-959-238-153-7, 2016.

37. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Chen JT, Cope E, Gipson D, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Jacobsen SS, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Leichtman AB, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, O'Hare AM, Pisoni R, Plattner B, Port FK, Rao P, Rhee CM, Schaubel DE, Selewski DT, Shahinian V, Sim JJ, Song P, Streja E, Kurella-Tamura M, Tentori F, Eggers PW, Agodoa LY, Abbott KC: US Renal Data System 2014 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 66[Suppl 1]:S1–S305, 2015.
38. Treto Ramírez Y, Valdivia Arencibia J, Méndez Felipe D, Gutiérrez Gutiérrez C, Delgado Almora E, Magran Buch CH, Rodríguez Muñoz Y, Forte Riberón. “El retorno a la diálisis en el paciente trasplantado renal”. En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 34. /613. Editorial CIMEQ. 2013. ISBN: 978-959-238-151-3, 2013.
39. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Treto Ramírez J, Fernández Maderos I. Supervivencia en el trasplante renal con donante vivo y donante fallecido. *Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas*. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. 2011 (julio-dic); 3(2):102-110. ISSN: 1995-9427. RNPS: 2162
40. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Treto Ramírez J, Fernández Maderos I. La Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con trasplante renal. *Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas*. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas ISSN: 1995-9427. Vol. 3, Num. 2, 2011.
41. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Treto Ramírez J, Fernández Maderos I. Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica y los factores de riesgo con la supervivencia. *Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas*. Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. 2011 (enero –junio); 3(1):64-75. ISSN: 1995-9427. RNPS: 2162. 2011.
42. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Treto Ramírez J, Fernández Maderos I. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con trasplante renal *Revista Investigaciones Médico Quirúrgicas*.

Órgano oficial del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. vol 3, núm1
2011.issn 1995-9427. 2011.

43. Valdivia Arencibia J, Méndez Felipe D, Mármol Soñora A, Gutiérrez Gutiérrez C, Delgado Almora E, Forte Riverón M, Rodríguez Muñoz M, Guerra Izquierdo J. “Complicaciones médicas del trasplante renal y los factores de riesgo”. En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante vivo. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 12: /149. Editorial CIMEQ.2012. ISBN: 978-959-238-148-3.
44. Valdivia Arencibia J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe D, Delgado Almora E, Treto Ramírez J, Fernández Maderos I. Supervivencia en pacientes con TR. Factores pronósticos. Invest Medicoquir 2013;5(2):253-275. ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162.
45. Valdivia Arencibia J, Delgado Almora E, Méndez Felipe D, Gutiérrez Gutiérrez C, Treto Ramírez Y, Pérez Clemente L, Cepero Nogueira M, Chi Arcia J, Hernández Perera JC, Guerra Izquierdo J, Rodríguez Muñoz Y, Forte Riveron M. “El Trasplante Renal y el impacto de los factores pronósticos. Nuestra experiencia”. En: Valdivia Arencibia. El trasplante renal con donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. Capítulo 25. /441. Editorial CIMEQ.2013. ISBN: 978-959-238-151-3
46. Valdivia J, Gutiérrez C, Treto Y, Delgado E, Méndez D, Fernández I, Abdo A, Pérez L, Forte M, Rodríguez Y. Factores de riesgo de supervivencia en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. MEDICC Review Internacional Journal of Cuban Health & Medicine. July 2013, vol 15, No 3.
47. Valdivia Arencibia J, Rodríguez Muñoz Y, Treto Ramírez J, Gutiérrez Gutiérrez C, Méndez Felipe Méndez, D. “Consideraciones sobre los métodos dialíticos para el aprendizaje activo del paciente que se enfrenta a vivir con diálisis”. En: Valdivia Arencibia. Vivir con Diálisis. Estrategias de Afrontamiento y desarrollo. Capitulo 3. / 36-47. Editorial CIMEQ. ISBN: 978-959-238-153-7.2016.
48. U. S. Renal Data System: USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Chronic kidney disease in the general population, Vol. 1, Chapter 1, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2010, pág 39–42.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE SUPERVIVENCIA Y RESULTADOS DEL PROGRAMA CUBANO DE TRASPLANTE RENAL CON DONANTE FALLECIDO.

Alexander Mármol Sóñora, Antonio Enamorado Casanova, Arturo Chang Monteagudo, Ángela Rosa Gutiérrez Rojas, Amalio Andrés Matos Montero, Cristian Leyva De la Torre, Francisco Gutierrez Garcia, Gerardo Borroto Díaz, Julio Valdivia Arencibia, José Florín Yrabien, Julio Cesar Serra Rodríguez, Jorge Alfonzo Guerra, Leonardo Alberto Curbelo Rodríguez, Milagro Hernández Fernández, Tomas De Armas Gil.

Introducción

Con el primer trasplante renal (TR) exitoso en Cuba, en el Instituto de Nefrología (24 febrero del 1970), comienza el programa de trasplante en la especialidad. En esa misma década se incorporan a la actividad otros dos centros, el Hospital Naval (Luis Díaz Soto) y el Hospital Saturnino Lora, de Santiago de Cuba.

En el año 1979 se inicia el programa de donante vivo (DV). Desde entonces, el DV se comportó entre un 5 a un 10% de todos los trasplantes por año, y solo después del 2015 con el cambio de la Ley para donantes vivos, publicada en la Gaceta Oficial, esta modalidad se incrementa alrededor del 15% por año. Esto posibilita el trasplante entre familiares de tercer y cuarto grado de consanguinidad y dentro de los emocionalmente relacionados, los cónyuges.

En este capítulo abordaremos los resultados del trasplante con DF, que representa entre el 85 al 90 % del total.

Como se puede apreciar en otros capítulos de este libro, varios colegas se han referido a comorbilidades que influyen en la supervivencia y vida media de injertos y pacientes. Al analizar esto en el orden teórico, no siempre lo ubicamos al contexto cubano y es precisamente el objetivo de este capítulo, hacer reflexiones prácticas de dichas comorbilidades y mortalidad, así como ver su influencia en las curvas de supervivencias cubanas, tanto del injerto como del paciente.

Antes de adentrarnos en la práctica cubana del TR con DF de los últimos años, nos gustaría también de forma muy concreta, hacer una introducción al tema, en las condiciones del programa cubano.

Desde que se inaugura el nuevo Instituto de Nefrología, en 1988, el Programa de TR, adopta una estructura nacional, entrelazando todas las unidades de diálisis y dentro de ellas las que realizan trasplante. Los resultados del trasplante a nivel nacional han sido objeto de publicaciones, algunos de los cuales pueden ser consultados en las referencias bibliográficas.

El Profesor Sergio Arce en su clásica obra: Enfermedad renal crónica, diálisis y TR y sus Leyes integradoras (2009), aborda el fenómeno denominado “efecto centro” (EC), el cual podría influir más en la supervivencia que la clásica compatibilidad inmunológica del HLA. En determinados contextos, un equipo de trasplante puede tener un resultado muy diferente a otro centro, e incluso el mismo centro puede tener diferentes resultados en el transcurso del tiempo. Influyen de forma significativa en dichos resultados, tanto los recursos logísticos materiales como los humanos, sus variaciones en el tiempo, la experiencia de los actuantes en cada momento, los patrones de seguimiento y/o secuencia de actuación ante distintos protocolos o en situaciones diferentes.

No pretendemos diferenciar resultados por centros y épocas, no lo consideramos lógico, práctico, ni ético. En el llamado efecto centro, influyen todo un número de variables que caen en el ámbito subjetivo y de organización, de ahí que sea difícil evidenciarlo de forma científica. Los trabajos que han salido a la luz, en los países desarrollados, más bien referencian encuestas de centros que prefieren queden sus resultados, en el anonimato, analizando centros, pero no particularizándolos.

Además del efecto centro, **¿Cuál ha sido la variable que comanda la supervivencia?**, la más importante.

Desde hace más de 40 años, la compatibilidad para los antígenos del sistema mayor HLA es la clave para diferenciar las curvas de supervivencias y vida media. Los

trasplantes entre vivos idénticos (hermanos), expresan curvas de supervivencias muy superiores a los trasplantes de fallecidos con rango adecuado de compatibilidad, tengamos en cuenta que a esto se suma el beneficioso efecto de una isquemia fría ultracorta, más un donante sano o prácticamente sano.

A medida que uno comienza a diferenciar curvas de supervivencias de grandes reportes o series, hay que resaltar todas las publicaciones realizadas por Opelz y Terasaki, siendo estos los estudios con más grandes cohortes de enfermos, sobrepasando los 50 mil. En dichas publicaciones se evidencia mejor sobrevida en aquellos trasplantes con mayor compatibilidad donante-receptor, para el HLA.

¿Es solo el HLA el factor INMUNOLÓGICO más IMPORTANTE para hablar de supervivencias?

Otro factor dentro de los denominados inmunológicos lo constituye el grado de respuesta anticorpil anti HLA que tenga el paciente. Está muy bien avalado, al igual que el HLA, que la respuesta anticorpil anti HLA tiene un peso muy significativo en la sobrevida de pacientes e injertos, a tal punto que en algunos programas de trasplante se le da más peso en el algoritmo de selección, al hecho de no tener anticuerpos donante-específico. Como bien se dice, el estudio de respuesta anticorpil, es una prueba indirecta de compatibilidad HLA.

Otro elemento o factor inmunológico de peso en las supervivencias es el rechazo agudo (RA), ese que se observa en los primeros tres y seis meses postrasplante. A medida que se incremente el número de crisis de RA, menor expectativa de supervivencia renal se tendrá. Estos pacientes presentan mayor número de complicaciones, dentro de las que se destacan las infecciosas, de igual forma tienen mayor morbilidad secundaria al uso de altas dosis de inmunosupresores intentando o logrando un rescate de la función, su mortalidad podría ser mayor respecto a los casos que no hacen rechazo.

En el caso de aquellos centros que realizan biopsias de protocolo, el rechazo subclínico cobra especial interés y cada día adquiere mayor importancia su tratamiento, mejorando las supervivencias a largo plazo.

La isquemia fría (IF) es un elemento que hace muchos años ha dejado de ser un factor puramente isquémico para ser visto como inmunológico, debido a todo lo que desencadena en la cascada inmunológica del rechazo a medida que se incrementan sus tiempos, sobre todo cuando sobrepasan las 18 horas. Cuando el estudio inmunológico depende del ganglio linfático del donante, por técnicas de microlinfocitotoxicidad, como históricamente hizo Cuba, las isquemias esperadas son superiores a cuando se hace el estudio de HLA del donante e incluso el Cross match, por sangre periférica. Estos últimos adelantarían mucho la selección y acortarían los tiempos de isquemia fría.

Otro tipo de isquemia, es la caliente primaria. Esta depende de los grupos extractores y es muy difícil de precisar. En el mundo actual no se hace mucha referencia a ella, probablemente por la profesionalidad que se tiene en esta tarea clave de los programas de trasplante en países desarrollados y por lo habitual que resulta la técnica hace ya mucho tiempo. En el caso de la isquemia caliente secundaria, también depende en gran parte de los equipos quirúrgicos, porque esta es una expresión de la cirugía vascular, arterial y venosa. Está bien fundamentado internacionalmente que, por encima de los 45 minutos, los resultados son peores asociados a los daños isquémicos y de apoptosis que se pueden desencadenar. Es poco frecuente encontrar publicaciones relacionadas con esta isquemia porque la profesionalidad de los equipos ha logrado acortar sus tiempos.

¿Pudiera tener importancia en la supervivencia el protocolo de inmunosupresión?

El tratamiento inmunosupresor y los protocolos, son otra pieza clave para los resultados del trasplante. Mientras mejores drogas se empleen, mejores resultados podremos esperar. De forma general es necesario señalar que se esperan mejores

supervivencias con el empleo de terapias de inducción con moléculas biológicas, sin dejar de lado el tipo de receptor, si es un primero o segundo trasplante, si es hiperinmunizado o no. En estas terapias que por lo general son más secuenciales que concomitantes, es clave el anticalcineurínico, su dosificación y valor para poder hablar de supervivencias, incidencias de rechazos agudos o no. No debemos conformarnos con referencias a la supervivencia si no se tiene bien controlada la variable, es decir, si se hablase de uso de ciclosporina o tacrolimus sin mencionar las ventanas en sangre y el tiempo de trasplantado, poco aportará ese detalle de protocolo de inmunosupresión.

El mantenimiento de dicho tratamiento y la adherencia al mismo es otro factor de influencia en términos de supervivencia, siendo complejo su análisis por el seguimiento de los niveles en sangre de las drogas a lo largo del tiempo así como por el incumplimiento por los pacientes de lo indicado por su médico.

¿Existen otras variables que, aunque con menor peso, pueden tener influencia en la sobrevida?

La presencia de Necrosis tubular aguda (NTA) o el retardo de función renal, tienen influencia en los resultados con menores curvas de supervivencias, no sólo por el efecto ocasionado a nivel celular sino porque también estos casos son más propensos a presentar episodios de rechazo agudo, con el inconveniente que tienen los refuerzos de tratamientos inmunosupresores y la posible infección secundaria.

La función al primer año del trasplante, es un punto clave para inferir sobre el futuro de la supervivencia del injerto, estableciéndose entre ambos una relación directamente proporcional. La proteinuria a los tres, seis y 12 meses, más la hipoalbuminemia en iguales momentos, son otros elementos que se correlacionan con la supervivencia a mediano y largo plazo. En Cuba existen dos tesis de terminación de residencias, a finales de los 90, que encontraron correlación de proteinuria y mala evolución renal.

De igual forma se ha visto la influencia de la diabetes postrasplante y las hepatopatías por virus B y C, estas últimas se aprecian generalmente en pacientes que llegan al trasplante ya infectados y su futuro es de menor sobrevida, los mismos muchas veces

se complican y mueren con injertos funcionantes, en cuadros de insuficiencia hepática e infecciosos, algunos peritoneales.

Otra comorbilidad clave en el postrasplante es la enfermedad cardiovascular, la dislipidemia y la HTA, los cuales serán abordados en los capítulos de resultados en el trasplante del CIMEQ.

¿Sólo se trasplantan los pacientes provenientes de métodos dialíticos?

No, el trasplante se puede realizar de forma precoz, anticipada o predialítico. En Cuba se comenzó un programa de trasplante precoz en el año 1992, en el Instituto de Nefrología. Posteriormente otros centros incorporaron este tipo de trasplante a su actividad a finales de los 90, de igual forma Holguín, Villa Clara y Hospital Naval lo hicieron a inicios del presente siglo.

El mundo desarrollado había iniciado esta modalidad a finales de los 80, pero siempre dando prioridad a los casos que más tiempo tenían en diálisis. Desde inicios, el concepto radicaba en que no se debía dar prioridad a pacientes que no habían comenzado las diálisis, todo lo contrario. En nuestro programa se le da prioridad a los que se encuentran por mayor tiempo en diálisis, también como se hace internacionalmente. Solo al trasplante precoz van los pacientes con gran compatibilidad inmunológica y/o cuando se trata de un grupo sanguíneo de pocos pacientes en listas de espera y ante la no posibilidad de encontrar receptores aptos, pues entonces es que se citan a los casos de listas de trasplante precoz.

¿Tiene impacto en la supervivencia, la causa de Enfermedad renal crónica terminal (ERC-A)?

La causa que llevó al paciente a su estadio final de la ERC es otro elemento que puede influir en la supervivencia de los trasplantes, siendo menor por ejemplo en pacientes diabéticos, receptores añosos con enfermedad cardiovascular y que arribaron a la misma por HTA o Nefropatía isquémica. Las demás causas de ERC-A, no han ofrecido diferencias significativas en grandes estudios de poblaciones trasplantadas.

¿Y las características del donante de órgano, puede influir en la sobrevida de injertos y pacientes?

No ha sido nuestro objetivo analizar variables relacionadas con el donante de órganos, no obstante consideramos necesario señalar que determinadas características del mismo juegan un papel importante en los resultados del trasplante. Los donantes en muerte encefálica por enfermedad cerebrovascular o por asistolia, se relacionan con menores supervivencias si se comparasen con los provenientes de trauma cráneo encefálico. Influyen también la edad del donante y si presenta lesiones ateroscleróticas.

Otras características descritas pero con mucho menor peso en los resultados, serían la compatibilidad de género y el color de la piel, para menores resultados en receptores hombres con órganos provenientes de mujeres, o en receptores negros con donantes blancos. En el clásico estudio de Paul Terasaki de 1990, metanálisis de más de 30 mil trasplantes DF, se abordó lo anterior, sin embargo su valor en las últimas décadas con el uso de las modernas drogas de inmunosupresión y el desarrollo de las técnicas quirúrgicas, ha sido menos tomado en consideración.

Hasta aquí hemos esbozado los factores más importantes de influencia en la sobrevida, algunos de ellos serán abordados de manera descriptiva, como país, y no por cada centro de trasplante.

¿Cuáles son las cifras de supervivencias medias, en el mundo?

Antes de adentrarnos ya en los resultados del programa, es bueno aclarar que por ejemplo por los reportes de la UNOS, en los EE.UU se reporta una supervivencia de injertos fallecidos al primer año, de entre 90 a 95 %, de 60 a 65 % a los cinco y un 50 % a los 10 años. Otros centros, también del primer mundo, avalan supervivencias similares. En la región de Latinoamérica los reportes o publicaciones no se dan como país sino como centros aislados. En los que lo hacen, las supervivencias son muy similares a los reportes europeos o norteamericano, pero insistimos, no son enfoques de país sino más bien de hospitales, reportes por tanto con un sesgo importante si se quisiera generalizar.

A diferencia de estos reportes de centros de Latinoamérica, los que verán en este capítulo, serán de país y adelantamos que, aunque no nos propusimos diferenciarlos por hospitales, de forma general se puede decir que son bastantes similares. La verdad es que tanto la experiencia de los profesionales que participa en los nueve centros que realizan el TR, los medicamentos, los cuidados del trasplante inmediato, el manejo de las comorbilidades y los protocolos de actuación, son discutidos y avalados como país, también su implementación.

¿Cuáles son los resultados del TR cubano?

A continuación analizaremos los resultados del trasplante cubano con la serie de todos los pacientes injertados desde el 1ro de enero del 2015, hasta el 31 de diciembre del 2019, con cierre de estadísticas y Kaplan Meier a un corte de finales de junio 2020.

Para comenzar, debemos primeramente describir de forma general la muestra.

Fueron trasplantados con un DF, 827 pacientes. De ellos, 59 eran retrasplantes. No hubo terceros trasplantes. Como podrán observar en la tabla 1, los centros con mayor volumen de trasplantes fueron: Instituto de Nefrología (INEF), el Hospital Lucía Iñiguez de Holguín y el Hospital Arnaldo Milián de V. Clara, con 19.8%, 17.7% y 16.3% del total, respectivamente. Entre los tres centros, hicieron más de la mitad de los trasplantes de Cuba.

Tabla 1. Trasplantes renales DF por centro y país, 2015-2019.

Centros	1 ros Tx	%	2dos Tx	%	TOTAL	%
Stgo de Cuba	80	10,4	8	13,6	88	10,6
Holguín	140	18,2	6	10,2	146	17,7
Camagüey	52	6,8	0	0,0	52	6,3
Villa Clara	128	16,7	7	11,9	135	16,3
Naval	44	5,7	4	6,8	48	5,8
HHA	107	13,9	3	5,1	110	13,3
HPCH	18	2,3	1	1,7	19	2,3
INEF	144	18,8	20	33,9	164	19,8
CIMEQ	55	7,2	10	16,9	65	7,9
TOTAL	768	100	59	100	827	100

Fuente: Registros Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP.

Los segundos trasplantes se realizaron en menor porcentaje, siendo 59, para un 7.1%. Las causas de este relativo bajo porcentaje puede estar relacionado con que para hacerlos se hace necesario un estudio inmunológico de alta calidad a nivel internacional, que incluye HLA por sangre periférica antes de la extracción de los órganos. A los profesionales en la práctica clínica les interesa mucho buscar una mejor compatibilidad HLA para lograr los mejores resultados de este grupo de enfermos, que son por demás clasificados como de alto riesgo inmunológico.

Dentro de Occidente y Centro (V. Clara), el INEF es el centro que más abordó el retrasplante, con 20 casos del total de 59, para un 33,9%.

¿Cuáles son las supervivencias en Cuba?

Primeramente consideramos necesario aclarar que con un análisis de Kaplan Meier, se acostumbra de forma internacional a calcular las supervivencias por separado, primero la de función renal, luego la del paciente y lo ideal y la más seguida, es la supervivencia global o total. En esta última tienen influencia tanto la pérdida de injertos y el retorno a la diálisis, más los fallecidos, ambas repercuten. Es la más real, porque decir: "este paciente falleció a la semana y por un IMA, con el riñón funcionando, entonces debería salir del análisis ". Eso no puede ser así. Si no se hubiese trasplantado seguramente estuviese vivo en diálisis, sobre todo en el análisis de mortalidad del primer año donde sabemos casi todos los fallecimientos ocurren en los primeros seis meses. Nosotros, siguiendo este pensamiento, entonces nos referiremos a esta supervivencia global y real, la total y con todos los casos incluidos.

Tabla 2. Supervivencia del TR con DF, Cuba. 2015-2019.

		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Cuba, total	n= 827	72,9 %	67,0 %	63,9 %	61,2 %	61,2 %
1ros Tx	n= 767	73,9 %	69,3 %	64,6 %	61,7 %	61,7 %
2dos Tx	n= 59	60,5 %	55,1 %	55,1 %	55,1 %	55,1 %

Fuente: Registro CCNTR del Instituto de Nefrología

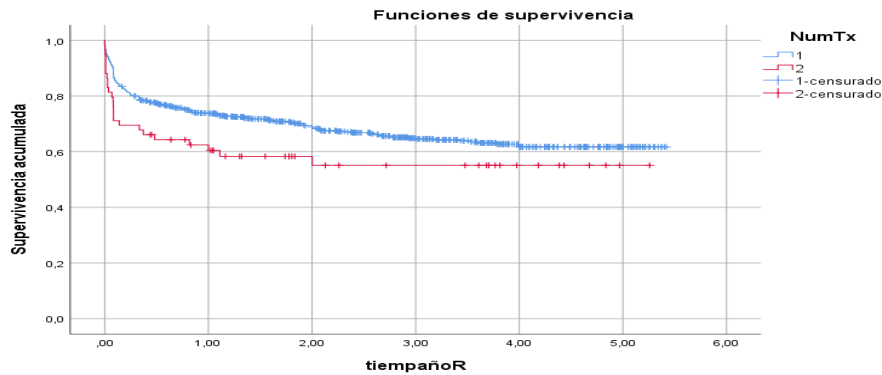


Gráfico 1. Supervivencia global de pacientes trasplantados en Cuba, en relación al número de trasplante, 2015-2019.

Como se puede apreciar, para primeros trasplantes, al año tenemos una pérdida de función y/o vida del paciente, de un 26.1 %. Luego analizaremos las causas. El período crítico de pérdidas de primeros trasplantes en nuestro medio, es en el primer año y aunque no se observa en esta tabla, les comentamos que esto ocurre sobre todo en los primeros seis meses. Una vez arribado al año, es más difícil que se pierdan los órganos, fíjense que solo disminuye en un 4.2 % al segundo año y entre el segundo y tercero, en un 4.6 %. Debemos recordar que, con los casos trasplantados de esta cohorte de análisis entre 2015 y 2019, no le hemos dado tiempo aun a poder constatar supervivencias de segundos y tercer año a un número importante de pacientes. Probablemente esta sea la causa de que no se modifique el % entre el segundo y el tercer año, lo cual no quita que las pérdidas fundamentales nuestras ocurren en el primer año postrasplante.

Para los retrasplantes, la supervivencia es menor que en primeros (se pierde la mitad de la cohorte trasplantada). Es lo que se reporta internacionalmente, que los segundos trasplantes siempre están en supervivencias, por debajo de los primeros, como los terceros estarían respecto a los segundos, inferior. El retrasplante es un caso de mayor riesgo inmunológico. Tampoco se pierden muchos casos cuando ya se arriba al año,

aunque remarcamos la misma explicación que se hacía anteriormente, no le hemos dado el tiempo suficiente a la muestra.

¿Qué mortalidad se tiene?

En el análisis de la supervivencia del paciente, se puede observar en la tabla 3, que, al año, la supervivencia del paciente fue de 89,0 % (mortalidad de 11 %). Al segundo y tercer año fue de 85,9 % y 84,1 % respectivamente, para mantenerse en 82,5 % al cuarto y quinto año de realizado. También para los retrasplantes, la supervivencia fue menor cuando se comparan con los primeros.

Tabla 3. Supervivencia del paciente en relación al número de TR, 2015-2019, Cuba.

		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Cuba, total	n= 827	89,0 %	85,9 %	84,1 %	82,5 %	82,5 %
1ros Tx	n= 767	89,3%	85,9 %	84,3 %	82,6 %	82,6 %
2dos Tx	n= 59	86,7 %	81,9 %	81,9 %	81,9 %	81,9 %

Fuente: Registro CCNTR del Instituto de Nefrología

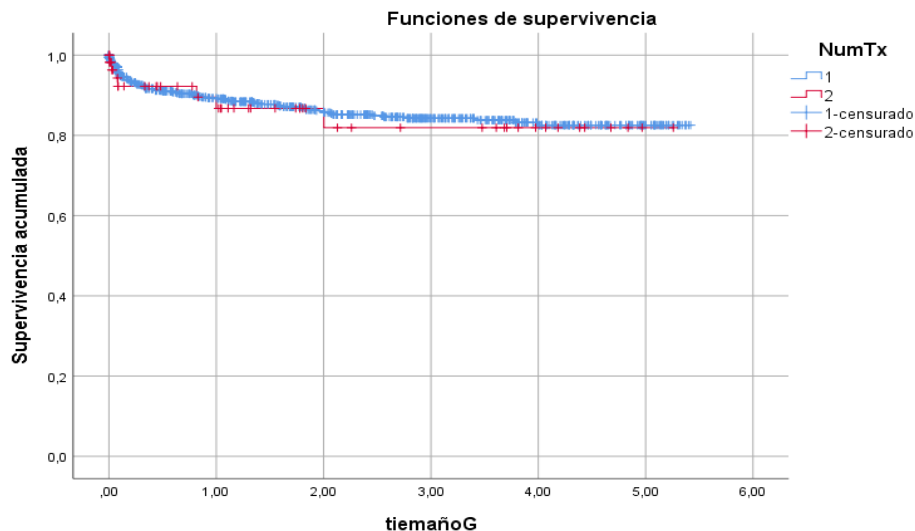


Gráfico 2. Supervivencia del paciente trasplantado, en relación al número de trasplante, Cuba 2015-2019.

Continuando sobre la supervivencia global, vamos a adentrarnos en las causas de pérdidas de injertos, para lo que sugerimos guiarnos por la tabla siguiente.

Tabla 4. Causas de pérdidas de función del injerto en relación al número de trasplante, 2015-2019, Cuba.

Causas de pérdidas renales	1 ^{er} Tx		2 ^{do} Tx	
	No.	%	No.	%
Nunca Funcionante	27	10,6	4	16,0
Rechazo hiper agudo	2	0,8	3	12,0
Trombosis	34	13,4	2	8,0
Rechazo agudo	33	13,0	5	20,0
Sepsis	12	4,7	1	4,0
Uropatía Obstructiva	4	1,6	0	0,0
Fistula Urinaria	3	1,2	0	0
Sangrado Quirúrgico	17	6,7	3	12,0
Rechazo crónico	14	5,5	2	8,0
Recidiva Glomerulopatía	3	1,2	0	0
Abandono del tratamiento	4	1,6	0	0,0
Muere con riñón funcionando	88	34,6	5	20,0
Total	254	100	25	100

Fuente: Registro CCNTR del Instituto de Nefrología

De los 767 primeros Tx, se perdió función en 254 pacientes (33,1 %) y en los retrasplantes, de 59 casos, en 25 (42,3 %). La causa que motivó mayor pérdida de injertos es la muerte del paciente con el órgano funcionando, para un 34,6 % en primeros implantes y de un 20,0 % en retrasplantes. La trombosis vascular y el rechazo agudo, representaron el 13,4 % y 13,0 % respectivamente, en los primeros implantes. Para el retrasplante, el rechazo agudo fue más significativo como pérdida de injertos,

para un 20,0%, igualándose a la muerte del paciente con función renal. La trombosis vascular disminuyó en los retrasplantes.

La cuarta causa de pérdidas renales en primeros trasplantes lo fue el riñón nunca funcionante, para un 10,6 %, algo que fue mayor en segundos Tx, 16,0 %. La cuarta y quinta causa de pérdidas en retrasplantes fue el sangrado quirúrgico y el rechazo híperagudo, para 12,0 % en cada grupo. Otras causas menos frecuentes se pueden observar en la misma tabla.

¿De qué mueren los pacientes trasplantados en nuestro medio?

La tabla 5 expone las causas de muerte de los trasplantados. La sepsis es la principal causa, tanto en primeros como en segundos trasplantes, para 44,9 y 57,1 % respectivamente. En primeros, la causa cardiovascular representó el 28,5 % de las muertes mientras que al retrasplante tan solo fue el 14,2 % (un solo paciente). El sangrado quirúrgico con muerte del paciente llegó a representar el 7,14 % de los fallecidos en primeros injertos y el 14,2% en retrasplantes. Otras causas menos frecuentes se pueden observar en la misma tabla.

En los primeros trasplantes, la sepsis representa casi la mitad de la causa de muerte, y como decíamos con anterioridad esto ocurre sobre todo en los primeros seis meses. Después de la cirugía, muchos casos requieren ser reintervenidos, favoreciendo los procesos infecciosos, algunos pacientes desarrollan sepsis respiratoria y generalizada. No se hacen aquí diferencias en cuanto al protocolo inmunosupresor, pero consideramos necesario resaltar que muchas de las infecciones de esta cohorte fueron en relación al CMV, en pacientes que recibieron terapias cuádruples secuenciales o concomitantes.

En grandes series ubican la cardiovascular como primera causa, pero a mediano y largo plazo del trasplante. Nosotros hablamos en esta serie 2015-2019, de un corto período de seguimiento, pero además las muertes fueron antes de los seis meses del trasplante. Habría que dar en el futuro, un seguimiento a la misma cohorte de

trasplantados para poder observar esta causa, que posición ocupa una vez que estén más alejados de la fecha del trasplante.

Tabla 5. Causas de muerte en relación al número de trasplante, 2015-2019, Cuba.

Causas de muerte	1 ^{er} Tx		2 ^{do} Tx	
	No.	%	No.	%
Sepsis	44	44,9	4	57,1
Cardiovascular	28	28,5	1	14,2
AVE-H	3	3,06	0	0,00
Hepatopatías	1	1,02	0	0,00
Sangrado quirúrgico	7	7,14	1	14,2
Sangrado digestivo	1	1,02	0	0,00
Tumoral	1	1,02	0	0,00
Otras causas	13	13,2	1	14,2
Total fallecidos	98	100	7	100

Fuente: Registro CCNTR del Instituto de Nefrología.
AVE-H: Accidente Vascular Encefálico Hemorrágico.

Volviendo a la supervivencia global: **¿Tiene importancia la compatibilidad HLA entre donante y receptor?**

Desde que se comenzó a reportar en el mundo una mejor sobrevivencia de injertos y pacientes mientras mayor compatibilidad en este sistema se tuviese, se ha apreciado que esta relación no ha cambiado hasta la fecha, por más de 40 años. De hecho, no existe un país del primer mundo que tenga un algoritmo de selección de la pareja donante-receptor en donde la variable compatibilidad inmunológica no tenga el mayor peso. Además de HLA, como variable inmunológica se tienen presente cada vez más, los estudios de los anticuerpos anti HLA y sus especificidades.

Cuba tiene dos estudios clásicos que avalan su aplicación y logros en términos de supervivencias por todos estos años de selección por compatibilidad HLA. El Profesor Sergio Arce y su equipo de trabajo, demostró en los inicios de los años 90, en una cohorte del propio Instituto con 500 trasplantes y en otro realizado con 1 700 injertos en

toda la red nacional, que los resultados fueron mejores en cuanto a supervivencia mientras más compatibilidad se tenía.

Después de los estudios realizados a principios de la década del 90, se dejó de estudiar la supervivencia del TR en Cuba, al menos de forma nacional. Cada grupo lo hacía de forma independiente para eventos y congresos, y solo existen publicaciones al respecto, del centro escuela de la especialidad, el Instituto de Nefrología, que incluso la analizó y publicó por quinquenios. El hospital CIMEQ hizo un análisis también de centro, con una tesis doctoral, de 90 pacientes y que será comentada en otros capítulos del presente libro.

Los estudios y cálculos de estadísticas nacionales sí se hicieron, pero solamente analizando la supervivencia al año, no a mediano ni a largo plazo. Los estudios del CIMEQ y el realizado en el Instituto (los dos que abarcaron supervivencias a mediano y largo plazo), venían demostrando que las pérdidas de injertos y/o pacientes en el programa cubano, se tenían sobre todo en los primeros 6 meses postrasplante. Luego del año, la tendencia de disminución de las curvas de supervivencias, tenían un ritmo de caída por casos perdidos, bastante similar a reportes internacionales, como se reporta en el mundo.

Cuando se crea la Red Iberoamericana de donación y Trasplantes, se firma por parte de los Ministros de salud de los países miembros, el interés en materia de cooperación. Uno de los acápites era, crear un observatorio mundial y es actualmente su publicación anual (el Newsletter, [www: ont.es](http://www.ont.es)), el material más completo sobre las estadísticas de donación y trasplante, con más de 100 países, no hay otro tan abarcador.

Estas estadísticas publicables, son cuantitativas. Aún no se han hecho públicos los resultados de cada tipo de trasplante por países. No obstante, se ha ido orientando enviar los datos de los pacientes de cada tipo de trasplante, a un registro internacional denominado Dona SUR, radicado en Argentina. Cuba tenía previsto el envío de estos datos en algún momento para este fin, de ahí que ya se tenía un trabajo adelantado en

esta materia y espor ello que los incluimos en este análisis, los resultados, supervivencias, así como causas de pérdidas de injertos y/o de pacientes.

Retomando el tema de la compatibilidad HLA y la supervivencia, sería bueno señalar que entre el año 2000 y 2010, el mundo estaba pasando aceleradamente la tecnología del tipaje HLA, de la serología realizada con linfocitos de ganglios linfáticos del fallecido (por técnicas de microlinfocitotoxicidad), a la biología molecular. El Cross match, igual, de serología, a Cross match por citometría de flujo o el virtual por el avance en el estudio de los anticuerpos y sus especificidades. Por tanto, ya en esta década aquellos países o centros que se mantenían con tipaje serológico, el mantener la serología resultaban más caros en términos económicos, que la propia biología molecular.

La siguiente tabla es una expresión de ello. Compatibilidad HLA por métodos serológicos.

Tabla 6. Comportamiento del HLA en la pareja donante-receptor, Cuba. 2000-2010.

HLA	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Sin HLLA	14,05	100	100	12,95	9,52	13,16	6,67	12,75	8,96	10,16	8,04
0 HLA	59,5	0	0	51,3	45,24	42,98	42,86	36,91	39,55	41,41	43,75
1	24,79	0	0	23,32	33,93	25,44	27,62	26,17	29,1	28,13	31,25
2	1,65	0	0	11,92	10,12	15,79	21,9	20,81	21,64	19,53	16,07
3	0	0	0	0,52	1,19	2,63	0,95	2,01	0,75	0,78	0,89
4	0	0	0	0	0	0	0	1,34	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Fuente: Registro CCNTR del Instituto de Nefrología

Evidentemente, se trasplantó con muy bajo nivel de compatibilidad HLA. Por esta época más bien se tuvo en cuenta el estudio de sensibilidad, cuantitativo y nunca cualitativo. A los retrasplantes se les dio otra asignación, como no se podían encontrar compatibilidades adecuadas, pues se trasplantaron más los casos clasificados como bajo respondedores, se les ofertaron órganos jóvenes, se emplearon los policlonales en terapias secuenciales de inducción y se intentó por todos los medios, hacerlos con

isquemias frías más cortas. Esta estrategia real conllevó a no retrasplantar prácticamente a ningún paciente que vivía más alejado de su centro trasplantador.

En el 2013, se comienza el tipaje HLA en Cuba, por biología molecular, tanto en el programa renal como en el de células hematopoyéticas. En el renal, se aplicó en el DF y el DV. Con el laboratorio también se están beneficiando otros tipos de trasplantes como el cardíaco, que hace estudios de panel Ramda, e incluso ha podido llegar al Cross match fresco ya que la muestra del donante puede viajar a este laboratorio mucho antes que la extracción cardíaca. También se le está dando cobertura al trasplante hepático, sobre todo cuando se trata de trasplantes combinados hepato-renal, con su Cross match de urgencia.

Con estas técnicas modernas de tipaje y Cross match, volveremos a la muestra de la cohorte de Cuba 2015-2019 con seguimiento hasta que termina el primer semestre 2020. En la tabla siguiente, podrán apreciar cómo quedó distribuida la población trasplantada en cuanto a la compatibilidad HLA, por centro.

Tabla 7. Trasplantes por centro y compatibilidad HLA, 2015-2019.

Centros		Compatibilidades HLA										
		0	1	2	3	4	5	6	7	NO	Total	
Stgo Cuba	No.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	88
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Holguín	No.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	146	146
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Camagüey	No.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	52	52
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
V. Clara	No.	7	16	33	32	17	4	2	0	24	135	135
	%	5,2%	11,9%	24,4%	23,7%	12,6%	3,0%	1,5%	0,0%	17,8%	100,0%	100,0%
Naval	No.	1	1	13	9	6	3	1	0	14	48	48
	%	2,1%	2,1%	27,1%	18,8%	12,5%	6,3%	2,1%	0,0%	29,2%	100,0%	100,0%
HHA	No.	1	15	13	39	26	3	0	0	13	110	110
	%	0,9%	13,6%	11,8%	35,5%	23,6%	2,7%	0,0%	0,0%	11,8%	100,0%	100,0%
HPCH	No.	0	3	2	2	1	0	0	0	11	19	19
	%	0,0%	15,8%	10,5%	10,5%	5,3%	0,0%	0,0%	0,0%	57,9%	100,0%	100,0%
INEF	No.	4	12	25	62	31	6	2	2	20	164	164
	%	2,4%	7,3%	15,2%	37,8%	18,9%	3,7%	1,2%	1,2%	12,2%	100,0%	100,0%
CIMEQ	No.	5	10	11	19	14	1	1	0	4	65	65
	%	7,7%	15,4%	16,9%	29,2%	21,5%	1,5%	1,5%	0,0%	6,2%	100,0%	100,0%
Total	No.	18	57	97	163	95	17	6	2	372	827	827
	%	2,2%	6,9%	11,7%	19,7%	11,5%	2,1%	0,7%	0,2%	45,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Registro CCNTR del Instituto de Nefrología

Así, por ejemplo, el Hospital Arnaldo Milian de V. Clara, el 48,1 % los hizo con dos y tres compatibilidades HLA. En ese mismo rango, en La Habana, el INEF es el centro que trasplantó con mayor grado de compatibilidad, siendo el 53 % entre dos y tres, seguido por el HHA, CIMEQ y Naval, con 47,3 %, 46,1 % y 45,9 %, respectivamente para ese mismo grado de compatibilidad. El HPCH, es el que realizó más trasplante con menor compatibilidad HLA y en el 57,9 % no se conocía la misma.

No se logró nunca, tener 8 compatibilidades, por lo que se extrae de esta tabla esa posibilidad.

De forma global en el programa, en el 45.0 %, no se tuvo en cuenta para su asignación este test. Del resto, la mayor parte tenía entre 2 a 4 compatibilidades. Visto así, todo aparenta menor grado de compatibilidad y no se debe ver en esta tabla. Si sustraemos de la muestra, todos aquellos casos donde no se pudo testar el HLA, nos quedamos con la muestra de pacientes desde S. Spíritus a todo el Occidente. Es así verdaderamente la forma de poder precisar cómo es que se comportaron las compatibilidades en la población cubana trasplantada, porque si no, la influencia de dispersar la muestra en un grupo en el que, el 45 % no tuvo en cuenta al HLA, produce un sesgo muy grande.

Ahora los remitimos a la tabla 8. Aquí dejamos solo a los casos en los que el HLA jugó papel. Se excluyen por tanto, aquellos hospitales que no pudieron tener en cuenta este algoritmo de selección. Nótese, que al subdividir más la muestra, en el 77,9 % de los Tx se hicieron entre dos y cuatro compatibilidades HLA, y el 56,6 % entre las tres y cuatro, en los centros desde Villa Clara y los otros cinco de la capital.

Resumiendo, el 62.2 %, recibió un órgano con 3 o más compatibilidades HLA, algo muy significativo y bueno para el programa. Cuando se sigan incrementando las listas de espera de aptitud, será más evidente que se podrá trasplantar con mejor compatibilidad. Existirán más pacientes tipados a seleccionar.

Tabla 8. Trasplantes y compatibilidad HLA, 2015-2019, Centro y Occidente.

HLA	No	%
0	18	3,96
1	57	12,53
2	97	21,32
3	163	35,82
4	95	20,88
5	17	3,74
6	6	1,32
7	2	0,44
8	0	0,00
TOTAL	455	100,00

Fuente: Registro CCNTR del INEF

Seguimos el tema de compatibilidad y no sabemos si en efecto, esto es bueno para el trasplante cubano de hoy día, como decían los estudios del siglo pasado realizados en el INEF por el Profesor Arce y sus colaboradores, incluso en la época de las técnicas serológicas.

Para ello, vamos a describir la supervivencia (Kaplan Meier) de todos los casos, incluyendo los del Oriente del país y Camagüey, que hicieron sus trasplantes sin saberse el HLA. Para ello, iremos nuevamente a todos los casos como lo refleja la tabla 7. El objetivo es poder comparar las curvas de supervivencias, desde no tener ninguna compatibilidad, hasta tener siete de ellas, ya que no existió ningún caso compartiendo las ocho (habiendo sido testados a donante y receptor). También se correrá la curva, para los casos en los que fueron trasplantados sin conocerse el grado de compatibilidad entre donante y receptor.

No hay que explicar mucho lo que se deduce de la tabla de supervivencia por grado de compatibilidad HLA (tabla 9). Es altamente significativo a corto y algo también a mediano plazo (tres y cinco años), que cuando se comparten tres y más compatibilidades, las curvas fueron mejores para la supervivencia. Huelga la explicación de este fenómeno. De esta forma, queda bien demostrado, que si el mundo

está asignando aun los riñones, con mayor peso por el grado de compatibilidad HLA, de seguro para Cuba también es importante.

Tabla 9. Supervivencia del injerto por compatibilidad HLA, 2015-2019, Cuba.

HLA	n= 827	1 año % superV	2 años % superV	3 años % superV	4 años % superV	5 años % superV
0 compatibilidad	18	60,2	60,2	60,2	60,2	60,2
1	57	48,2	40,6	31,6	31,6	31,6
2	97	77,0	70,8	64,5	64,5	64,5
3	163	81,4	79,9	79,9	77,1	77,1
4	95	83,0	78,0	78,0	78,0	78,0
5	17	76,5	69,5	69,5	69,5	69,5
6	6	83,3	83,3	83,3	83,3	83,3
7	2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
no realizado	371	69,2	62,3	55,2	49,2	49,2

Fuente: Registro CCNTR del Instituto de Nefrología

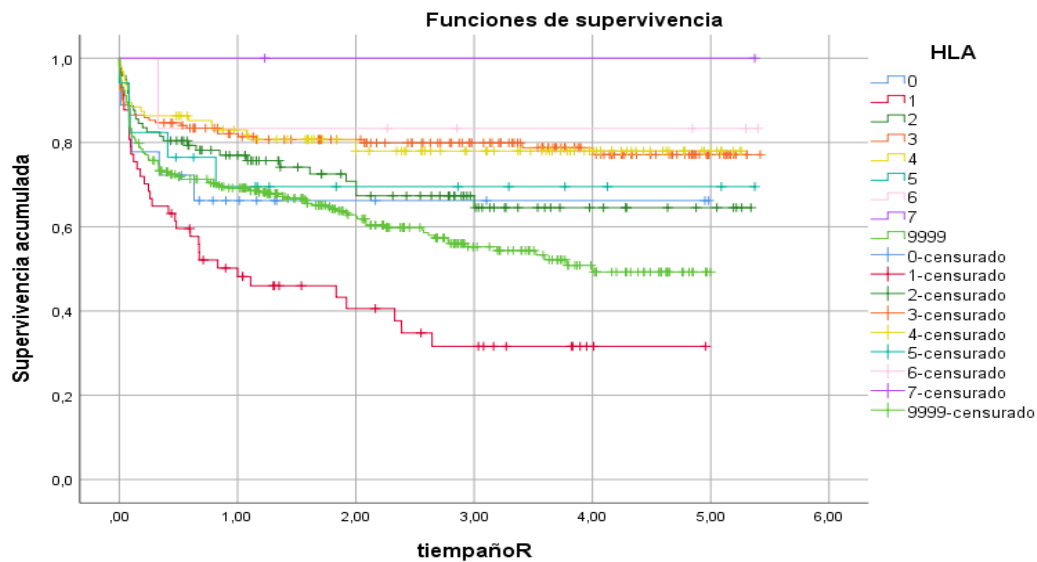


Gráfico 3. Supervivencia global por el grado de compatibilidad HLA, Cuba 2015-2019.

Sobre temas de supervivencia, en la cohorte estudiada, también fue evidente a como se reporta internacionalmente, que la supervivencia del injerto, es menor en el segundo que en el primer trasplante con DF, tanto al primer año como a mediano plazo. Así, por ejemplo, la Organización Nacional de Trasplantes de España, en el 2016, sobre todos los trasplantes realizados entre 2007 hasta 2013, tuvo a uno y cinco años, una sobrevida de 91 y 57 %, respectivamente. Sin embargo, cuando se subdividen primeros y segundos, por supuesto que para el primer trasplante, son mejores los resultados.

Para la sobrevida, es mucho más frecuente encontrar reportes de centros aislados y en periodos determinados, lo cual no significa que deba tomarse como referente porque en el “efecto centro”, se conoce que algunos factores pueden influir de forma positiva o negativa, por demás, no suelen reportarse y/o publicarse resultados no acordes a estándares mundiales.

Lo ideal es interpretar, resultados de grandes series de casos. Por ejemplo, un clásico estudio, de Terasaki, comparando DV y DF, plantea para este segundo tipo de donante, que 43 341 trasplantes tenían 85 y 75 % de sobrevida a uno y tres años. Por supuesto mayor para primeros que en retrasplantes.

El registro norteamericano (UNOS), que hizo una encuesta anónima entre 10 centros de ese país, demostró que entre esos hospitales se describían tres tipos de curvas de sobrevida, así por ejemplo al año, había algunos que lograban 90 %, otros un 70 % y un tercer grupo de hospitales, un 55 %. Se comenzaba a demostrar, hace más de 20 años, que el “efecto centro”, venía siendo ya algo importante en la trasplantología.

Al día de hoy, se sabe cada vez más sobre las diferencias de los servicios médicos en esos países denominados desarrollados, donde medían no solo el acto clínico-quirúrgico del trasplante sino otros aspectos como los seguros médicos, la población que se trasplante, la zona del país, la cobertura social y/o de medicamentos, la adherencia al mismo, entre otros. En otro extremo y ya se hacía referencia anteriormente, un país como Japón, exhibe diferencias de sobrevida en el trasplante

con DF, en dependencia de la distancia que se encuentra el paciente en lista de espera y en su centro de hemodiálisis, de su hospital trasplantador. No por el acto en si del trasplante sino por las posibilidades o no que tiene cada paciente de estudios pretrasplante y el cumplimiento de esos protocolos.

Conclusiones y recomendaciones

La supervivencia del TR en Cuba, de DF, tiene una media en los últimos años de 70 % al año. Pueden influir muchos factores, tanto de recursos humanos como materiales, dosificación de drogas inmunosupresoras, uso de profilaxis antiviral, entre muchos otros. Los casos se pierden en los primeros seis meses por lo general. Una vez transcurrido este margen de tiempo, la supervivencia se comporta mucho mejor.

En la mortalidad, la infección es la causa primordial, no las cardiovasculares, aunque estas últimas son la segunda causa y tienen relevancia incluso en el primer año postrasplante.

La asignación de órganos en cuanto a la compatibilidad HLA, sigue siendo ideal y muestra superioridad a los no testados o a los que se trasplantaron con baja compatibilidad. El mundo sigue planteando sus bondades y por ello se debe seguir empleándola, con el consiguiente mejor estudio de la respuesta anticorpal.

Referencias Bibliográficas:

- 1- Mármol A, Herrera R, Moreno D y Alfonso J. Extracción e implante renal en Cuba. *TraspProc.* Vol 28, No. 6, 3358. dic. 1996.
- 2- Mármol A, Moreno D y Alfonso J. Infección en el TR. *TranspProc.* Vol 28, No. 6, 3306, dic. 1996.
- 3- Moreno D, Mármol A. Compatibilidad HLA, anticuerpos linfocitotóxicos y rechazo en el TR, *Nefrología Española*, Vol XIX, No. 6, 1999.
- 4- Herrera R, Mármol A. Factores no inmunológicos en la disfunción crónica del injerto. *TranspProc.* 1999. Vol 31, No. 7, 2967.

- 5- Kantarovich F, Kreis H, Carbajal R y Mármol A. Evaluación clínica de factores predictivos tempranos para el TR. *TranspProc*. 2001.Vol33, 1192-1193
- 6- Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC y Alfonso J. Extracción e implante renal en Cuba, 1994-2001. *Nefrología Latinoamericana*2002, Vol 9, No. 1, marzo: 372.
- 7- Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Trasplante Renal en Cuba. 2005. *Revista Cubana de Medicina*. Vol. 44, N 1-2.
- 8- Mármol A. Trasplante renal en Cuba y Aragón: dos realidades un mismo objetivo. *Rev. Española de trasplantes*, 2007, Vol. 16, No. 4, dic. p. 246.
- 9- Pérez A, Mármol A, Pérez de Prado JC y Alfonso J Rechazo agudo sub clínico en el paciente con trasplante renal. 2008. *Rev cubana med* v.47 n.3 Ciudad de la Habana jul.-sep.(bvs.sld.cu/revistas/med/vol47_3
- 10-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Fernández-Vega S y Alfonso J. Eras de inmunosupresión. Décima Ley. Libro Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica, Sistema de leyes integradoras, Editorial Ciencias Médicas, 2009.pp. 116-121. ISBN 978-959-212-520-9.
- 11-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Arce S. Tamaño mínimo de la lista de espera para la expresión clínica de la compatibilidad HLA. Decimotercera Ley. Libro Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica, Sistema de leyes integradoras, Editorial Ciencias Médicas, 2009.p. 146-148.
- 12-Pérez A, Mármol A, Pérez de Prado JC y Alfonso J Proceso de distribución de vísceras que trasplantar. Decimocuarta Ley. Libro Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica, Sistema de leyes integradoras, Editorial Ciencias Médicas, 2009.pp. 149-153.
- 13-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Fernández-Vega S y Alfonso J. Programa de trasplante renal en Cuba. 2009. *Revista Cubana de Medicina*. Vol48, No 4, oct 2009.
- 14-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Program of kidney transplantation in Cuba. *TranspProc*2009, Vol41, 3505-07.
- 15-Abdo A, Valdivia J, Castellano J, Pérez Bernal, Mármol A. Programa de trasplantes de órganos y tejidos del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. Referencia al programa nacional de Donación y

- Trasplantes. Libro Actualizaciones en trasplantes 2009, Sevilla, España. Pp. 90-92. www.huvr.es/trasplantes.
- 16-Abdo A, Valdivia J, Castellano J, Pérez Bernal, Mármol A. Resultados del programa de Donación y Trasplantes en el Centro de Investigaciones Médico y Quirúrgicas y en Cuba. Año 2009. Libro Actualizaciones en trasplantes 2010, Sevilla, España. Pag 78 - 79. www.huvr.es/trasplantes. ISBN-13:978-84-692-9955-0.
- 17-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Cuba's kidney transplantation program. MEDICC Review, October 2010, Vol 12, No 4 38-39.
- 18-Mármol A, Robinson D, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Resultados del programa nacional de trasplante renal con DF, 1970-2012. VI Congreso Internacional de urgencias, emergencias y cuidados intensivos. 16-19 abril 2013, Palacio Convenciones, La Habana. ISBN: 978-959-306-129-2.
- 19-Mármol A, Robinson D, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Supervivencia del trasplante renal en tres quinquenios, Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López", 1994 al 2008. Memorias Cuba Salud 2012, FRATEROS 2012, pag 4950-65. ISBN 978-959-212-811-8.
- 20-Mármol A, Arce S, Valdivia J, Trujillo Y. Papel de la inmunología en el trasplante renal con DF. Libro trasplante renal con DF, estrategias para su desarrollo 2013, Editorial CIMEQ. Capítulo 8.p. 121-142. ISBN: 978-959-238-151-3.
- 21-Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Gutiérrez F y Alfonso J. Resultados del programa de trasplante renal con DF en Cuba, 1970-2011. Libro trasplante renal con donante fallecido, estrategias para su desarrollo 2013, Editorial CIMEQ. Capítulo 35.p. 625-640. ISBN: 978-959-238-151-3.
- 22-Mármol A, Valdivia J y Enamorado A. Factores de riesgo de supervivencia en pacientes con ERC y métodos sustitutivos. Libro. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela 2018. pp. 47-71. ISBN: 978-959-7243-49-6.

- 23-Mármol A, Valdivia J y Enamorado A. Prevención de la Nefropatía crónica del trasplante renal. Libro. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. En: Valdivia Arencibia. Editora digital Ediciones Centinela 2018 .pp. 257-82. ISBN: 978-959-7243-49-6.
- 24-Molina J, Navas A, Agüera M, Rodríguez A. Avances en inmunología del trasplante renal. Revisión Monográfica. NefroPlus 2018;10(2):11-19
- 25-Martínez-Mier G, Ávila-Pardo S, Irigoyen-Castillo A, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-López L, Varela-Pérez V. Análisis de la supervivencia a 10 años de trasplante renal en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz. Vol. 5, Núm. 3 Septiembre-Diciembre 2016.pp 113-119
- 26-Osorio-Arango K, Beltrán-Durán M, Arias-Murillo Y, Prieto F and, Robayo A. Supervivencia de receptores de trasplante renal en Colombia, 2008-2012. Biomédica [Internet]. 2017 June [cited 2019 Jan 06]; 37(2): 175-183. Available from: <http://www.scielo.org.co/scielo>.
- 27-Arias-Cabrales Carlos, Redondo-Pachón Dolores, Pérez-Sáez María José, Gimeno Javier, Sánchez-Güerri Ignacio, Bermejo Sheyla et al. Supervivencia del injerto renal según la categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación. Nefrología (Madr.) [Internet]. 2016 Dic [citado 2019 Ene 06]; 36(6): 660-666. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo>.
- 28-Caicedo Luis Armando, Gómez-Vega Juan Carlos, Duque Mauricio Francisco, Serrano Óscar Javier, Manzi Eliana, Arrunátegui Ana María et al. Trasplante renal con HLA idéntico de donante vivo y fallecido: experiencia de la Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia. rev.colomb. cir. [Internet]. 2016 Sep [citedo2019Jan06];31(3):170-177.Availablefrom: <http://www.scielo.org.co/scielo>.
- 29-Mármol A, Enamorado A, Hidalgo O, Gutiérrez F, Leyva C, Borroto G, Valdivia J, Florín J, Hernández M, Curbelo L, Matos A, Serra J. Chang A. Trasplante renal con donante cadáver, 2015-2018, Cuba. RevMexicana de Tx 2019; 8 (supl 1). S 171. ISSN: 2007-6800. www.medigraphic.org.mx

- 30-Herrera R, Almaguer M, Chipi J., Pérez-Oliva J, Landrove O y Marmol A. Prevalence and incidence of chronic kidneys disease in Cuba. *Clinical Nephrology*. 2019. DOI 10.5414/CNP92S111
- 31-Barón AM, García-Peña ÁA, García PK, Salazar E, Blanco CA, Betancur MC, et al. Factores de riesgoasociados al desarrollo de eventoscardiovascularesenpacientes postrasplante renal. *RevistaColombiana de Cardiología [Internet]*. enero de 2018 [citado 14 de septiembre de 2019];25(1):13-8.
- 32-Gonzalez-Bedat MC, Rosa-Diez G, Ferreiro A. El RegistroLatinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de losregistrosnacionalesenLatinoamérica. *NefrologíaLatinoamericana [Internet]*. enero de 2017 [citado 14 de septiembre de 2019]; 14(1):12-21.
- 33-Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *ClinicalKidneyJournal [Internet]*. 26 de febrero de 2019 [citado 14 de agosto de 2019]; Disponible en: <https://academic.oup.com>.

GLOSARIO DE SIGLAS

- 1- **ARM**, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides
- 2- **AVE**, accidente vascular encefálico
- 3- **ADE**, anticuerpos donante-específicos
- 4- **AV**, acceso vascular
- 5- **AAD**, antivirales de acción directa
- 6- **anti-VHC**, anticuerpos antiviral de la hepatitis C
- 7- **AASLD**, Association for the study of liver diseases
- 8- **ATP**, adenosíntrifosfato
- 9- **ARA**, antagonistas de los receptores de angiotensina
- 10- **ALG**, gammaglobulina antilinfocitaria
- 11- **ATG**, gammaglobulina antitumoral
- 12- **AEE**, agentes estimulantes eritropoyéticos
- 13- **AOS**, apnea obstructiva del sueño
- 14- **ADE**, anticuerpos donante específicos
- 15- **AINE**, antiinflamatorios no esteroideos
- 16- **ASA**, sociedad americana de anestesiología
- 17- **ACV**, accidentes cerebrovasculares
- 18- **ATP**, angioplastia transluminal percutánea
- 19- **BA**, bacteriuria asintomática
- 20- **BIS**, índice bispectral
- 21- **BLEE**, betalactamasas de espectro extendido
- 22- **BGN**, bacilos gramnegativos
- 23- **CICr**, aclaramiento de creatinina
- 24- **CHC**, hepatocarcinoma
- 25- **CMV**, citomegalovirus
- 26- **CDC**, complement-dependent cytotoxicity
- 27- **CAC**, calcificación de las arterias coronarias
- 28- **CIUR**, crecimiento intrauterino retardado
- 29- **CsA**, ciclosporina
- 30- **CIMEQ**, centro de investigaciones médico quirúrgicas
- 31- **DPO**, donante potencial de órganos
- 32- **DM**, Diabetes mellitus
- 33- **DP**, diálisis peritoneal
- 34- **DPCA**, diálisis peritoneal continua ambulatoria
- 35- **DCE**, donante de criterios expandidos
- 36- **DNA**, ácido desoxirribonucleico
- 37- **DF**, donante fallecido
- 38- **DV**, donante vivo
- 39- **ENT**, enfermedades no transmisibles
- 40- **EVR**, enterococo resistente a vancomicina
- 41- **ERCT**, enfermedad renal crónica terminal
- 42- **ECV**, enfermedad cardiovascular
- 43- **EPO**, eritropoyetina
- 44- **EPCN**, estafilococos plasmocoagulasa negativos
- 45- **EASL**, European association for the study of the liver
- 46- **ECNT**, enfermedades crónicas no transmisibles
- 47- **ERCA**, enfermedad renal crónica avanzada
- 48- **EAC**, enfermedad arterial coronaria
- 49- **ELISA**, análisis de inmunoadsorción ligado a enzima

- 50- **ECA**, enzima convertidora de angiotensina
- 51- **EART**, estenosis de la arteria renal de trasplante
- 52- **EVP**, enfermedad vascular periférica
- 53- **EC**, efecto centro
- 54- **ERC**, enfermedad renal crónica
- 55- **FAV**, fistula arteriovenosa
- 56- **FG**, filtrado glomerular
- 57- **FGe**, filtrado glomerular estimado
- 58- **FI/AT**, fibrosis intersticial/atrofia tubular
- 59- **FE**, fracción de eyección
- 60- **FGF23**, factor de crecimiento de fibroblastos 23
- 61- **GPVH**, gradiente de presión venosa hepática
- 62- **GCV**, ganciclovir
- 63- **GPVH**, presión venosa hepática
- 64- **HIV**, virus de la inmunodeficiencia humana
- 65- **HBV**, virus hepatitis B
- 66- **HLA**, sistema mayor de histocompatibilidad
- 67- **HD**, hemodiálisis
- 68- **HDL**, lipoproteína de alta densidad
- 69- **Hb**, hemoglobina
- 70- **HHA**, hospital hermanos Ameijeiras
- 71- **HVI**, hipertrofia ventricular izquierda
- 72- **HTA**, hipertensión arterial
- 73- **IECA**, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- 74- **IC**, insuficiencia cardíaca
- 75- **IMC**, índice de masa corporal
- 76- **IMA**, infarto miocardio agudo
- 77- **ITU**, infección del tracto urinario
- 78- **INEF**, Instituto de Nefrología
- 79- **IMPDH**, inhibidor potente de la inosinamonofosfato deshidrogenasa
- 80- **ICP**, intervención coronaria percutánea
- 81- **IF**, isquemia fría
- 82- **IRA**, insuficiencia renal aguda
- 83- **ICN**, inhibidores de la calcineurina
- 84- **IMC**, índice de masa corporal
- 85- **Kt/v**, dosis de diálisis
- 86- **KIR**, killer-cellimmunoglobulin-likereceptors
- 87- **LDL**, lipoproteína de baja densidad
- 88- **LRA**, lesión renal aguda
- 89- **LE**, listas de espera
- 90- **MALG**, Minnesota antilymphoblastglobulin
- 91- **MELD**, model for end-stage liver disease
- 92- **ME**, muerte encefálica
- 93- **MR**, multirresistentes
- 94- **MERS-CoV**, síndrome respiratorio infeccioso del oriente medio
- 95- **MHC**, sistema de histocompatibilidad
- 96- **NCT**, nefropatía crónica del trasplante
- 97- **NTA**, necrosis tubular aguda
- 98- **NGS**, sistemas secuenciación de próxima generación
- 99- **NAPRTCS**, north american pediatric renal trials and collaborative studies
- 100- **NT**, nefropatía terminal
- 101- **ONT**, Organización nacional de trasplantes
- 102- **OMS**, Organización mundial de la salud
- 103- **PA**, presión arterial
- 104- **PAS**, presión arterial sistólica
- 105- **Pmp**, por millón de población
- 106- **PTH**, hormona paratiroidea
- 107- **PVC**, presión venosa central
- 108- **PAD**, presión arterial diastólica
- 109- **PEE**, proteína estimuladora de los eritrocitos

- 110- **PCR-SSP**, polimerase chain reaction – specific sequence primers
- 111- **PCR**, reacción en cadena de la polimerasa
- 112- **PML**, leucoencefalopatía multifocal progresiva
- 113- **PM**, personas mayores
- 114- **RVS**, respuesta viral sostenida
- 115- **RA**, rechazo agudo
- 116- **RNA**, ácido ribonucleico
- 117- **RC**, rechazo crónico
- 118- **RCV**, riesgo cardiovascular
- 119- **RAMAc**, rechazo agudo mediado por anticuerpos
- 120- **RAH**, rechazo agudohumoral
- 121- **RAC**, rechazo agudo celular
- 122- **RH**, rechazo humoral
- 123- **SNS**, sistema nervioso simpático
- 124- **SRA**, sistema renina-angiotensina
- 125- **SRAA**, sistema renina-angiotensina-aldosterona
- 126- **SC**, superficie corporal
- 127- **SARM**, s. aureus resistente a meticilina
- 128- **SRAS**, síndrome respiratorio agudo severo
- 129- **SSO**, oligonucleótidos específicos de secuencia
- 130- **TOS**, trasplante de órgano sólido
- 131- **TI**, terapia de inducción
- 132- **TR**, trasplante renal
- 133- **TEP**, tomografía por emisión de positrones
- 134- **TH**, trasplante hepático
- 135- **THR**, trasplante hepatorenal
- 136- **TAM**, tensión arterial media
- 137- **TG**, triglicéridos
- 138- **TSR**, tratamiento sustitutivo renal
- 139- **TCI**, target controlled infusión
- 140- **TAC**, tomografía axial computarizada
- 141- **TEM**, técnica de extracción multiorgánica
- 142- **USRDS**, united states renal data system
- 143- **UNOS**, united network organ sharing
- 144- **UHD**, unidades de hemodiálisis
- 145- **UCI**, unidad de cuidados Intensivos
- 146- **VLDL**, lipoproteína de muy baja densidad
- 147- **VATEM**, variaciones de la técnica de extracción multiorgánica
- 148- **VIH**, virus de la inmunodeficiencia humana
- 149- **VHC**, virus de la hepatitis C
- 150- **VHB**, virus de la hepatitis B
- 151- **VHS**, virus herpes simple
- 152- **VHZ**, virus herpes zoster
- 153- **VEB**, virus Epstein barr
- 154- **VZV**, virus de la Varicela zoster
- 155- **XR**, extremadamente resistente

Julio Valdivia Arencibia: Doctor en Medicina (1971). Doctor en Ciencias Médicas (2009). Profesor e Investigador Titular. Especialista de Primer y Segundo Grado en Nefrología. Miembro de Honor de la Sociedad Cubana de Nefrología. Jefe del Servicio de Nefrología y del programa de Trasplante Renal del hospital CIMEQ. Posee más de 85 publicaciones científicas, nacionales y extranjeras, dentro de ellas 5 libros. Ha formado parte de 20 misiones técnicas- científicas dentro y fuera del país. Como reconocimientos ha obtenido el Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba, Medalla Antonio Briones Montoto de Primera Clase y Carlos J Finlay otorgadas ambas por el Consejo de Estado de la República de Cuba, Medalla por la Educación Cubana, por su relevante labor docente e investigativa, así como las Medallas por XV y XX años en el MININT. Ha obtenido el Premio al mejor investigador de Ciencias Médicas del MININT del año 2012, el Premio Anual de la Salud a nivel central y Premio al mejor resultado científico y tecnológico en el 2013, así como el Premio Nacional de la Salud, el Premio Anual del MININT en el 2014. Ha recibido Diploma de Honor por su entrega a la Docencia Médica y por sus aportes a la Especialidad y altos méritos científicos.

Alexander Mármol Soñora: Doctor en Medicina (1990). Especialista de Primer y Segundo Grado en Nefrología. Cursó postgrado en trasplante renal en el Hospital Necker de Paris, 1999-2000. Profesor e Investigador Auxiliar. Desde 1990-2010 laboró en el Instituto de Nefrología siendo el jefe del Servicio de Trasplante desde 2001. Fue asignado en el 2010 a trabajar en la Organización Nacional de Trasplante. Posee los títulos de Master en Donación de Órganos 2007 en la Universidad de Madrid, Máster en Coordinación de Trasplantes 2008 Universidad de Barcelona y Máster en Investigaciones relacionadas con aterosclerosis 2015 en la Universidad de La Habana. Profesor de la Maestría de Bioética, de la Universidad de La Habana, desde 2002. Ha publicado 66 artículos en Cuba y el extranjero, más de la mitad de ellos como autor principal. Ha recibido Premios nacionales como coautor de 3 libros. Actualmente labora en el Centro Coordinador Nacional de Enfermedad Renal Crónica, Diálisis y Trasplante Renal en el Instituto de Nefrología y es el Vicepresidente de la Sociedad Cubana de Nefrología.

Daymiris Méndez Felipe: Doctora en Medicina (1998). Especialista de Primer y Segundo Grado en Nefrología. Máster en Nutrición Pública. Profesora e Investigadora Auxiliar. Ha trabajado en Trasplante Renal desde hace más de 15 años, en la preparación y seguimiento del receptor y en la confección del Protocolo de Estudio para Trasplante Renal con donante fallecido implementado en el CIMEQ. Autora y coautora de diversas publicaciones nacionales y extranjeras entre las que destaca la coautoría de 5 libros por los que ha recibido el Premio Anual de la Academia de Ciencias 2009, el Premio Anual de Salud 2013 y 2014 así como el Premio al mejor resultado científico y tecnológico MININT en los años 2009 y 2016. Posee la Medalla por X y XV años de servicio en el MININT. Es Miembro de la Sociedad Cubana de Nefrología y de la Sociedad Cubana Nutrición Clínica y Metabolismo.

El libro Trasplante Renal con Donante Fallecido. Actualización y Nuevas estrategias cuenta además con el aporte científico de un grupo de reconocidos especialistas y expertos dedicados durante años a la actividad de trasplante renal con donante fallecido en Cuba.