

---

## Trasplante renal

### *Kidney transplant*

---

P. Martín, P. Errasti

---

#### RESUMEN

El trasplante renal es la terapia de elección para la mayoría de las causas de insuficiencia renal crónica terminal porque mejora la calidad de vida y la supervivencia frente a la diálisis. El trasplante renal de donante vivo es una excelente alternativa para el paciente joven en situación de prediálisis porque ofrece mejores resultados.

El tratamiento inmunosupresor debe ser individualizado buscando la sinergia inmunosupresora y el mejor perfil de seguridad, y debe adaptarse a las diferentes etapas del trasplante renal.

En el seguimiento del trasplante renal hay que tener muy en cuenta los factores de riesgo cardiovascular y los tumores puesto que la muerte del paciente con injerto funcionante es la segunda causa de pérdida del injerto tras el primer año del trasplante.

La función alterada del injerto es un factor de mortalidad cardiovascular independiente que requerirá seguimiento y control de todas sus complicaciones para retrasar la entrada en diálisis.

**Palabras clave.** Trasplante renal. Donante vivo. Nefropatía crónica. Hipertensión arterial. Biopsia renal.

#### ABSTRACT

The kidney transplant is the therapy of choice for the majority of the causes of chronic terminal kidney insufficiency, because it improves the quality of life and survival in comparison with dialysis. A kidney transplant from a live donor is an excellent alternative for the young patient in a state of pre-dialysis because it offers the best results.

Immunosuppressive treatment must be individualised, seeking immunosuppressive synergy and the best safety profile, and must be adapted to the different stages of the kidney transplant.

In the follow-up to the kidney transplant, cardiovascular risk factors and tumours must be especially taken into account, given that the death of the patient with a working graft is the second cause of loss of the graft following the first year of the transplant.

The altered function of the graft is a factor of independent cardiovascular mortality that will require follow-up and the control of all its complications to postpone the entrance in dialysis.

**Key words.** Kidney transplant. Live donor. Chronic nephropathy. Arterial hypertension. Kidney biopsy.

An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (Supl. 2): 79-92.

---

Dpto. de Nefrología. Clínica Universitaria. Pamplona.

**Correspondencia:**  
Dra. Paloma L. Martín Moreno  
Servicio de Nefrología  
Clínica Universitaria  
Universidad de Navarra  
Avenida Pío XII, 36  
31008 Pamplona (Navarra)

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) debe ser unitario e integrado en cuanto a las diversas opciones de hemodiálisis (hospitalaria, en centro de diálisis, en casa), diálisis peritoneal (ambulatoria crónica, con cicladora nocturna, etc.) y trasplante renal (TR). En cada paciente hay que optar por la terapéutica inicial más idónea y para ello hay que valorar las diversas características del paciente de carácter personal, sociolaboral, co-morbilidad asociada, valoración de beneficios, riesgos, calidad de vida, etc., con cada opción terapéutica. Al ser integrado permite el paso de uno a otro tratamiento por complicaciones, intolerancia, rechazo del injerto, etc.

El TR con éxito es en la actualidad y desde hace años la terapia de elección<sup>1</sup> para la mayoría de las causas de insuficiencia renal en la que está indicado. 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 es el tratamiento más económico cuando se compara con la diálisis. Es un procedimiento rutinario y su

aplicabilidad viene limitada por la disponibilidad de riñones en relación con la demanda creciente de pacientes que lo precisan. Este desequilibrio entre pacientes en lista de espera de TR y la disponibilidad de riñones de cadáver se agranda cada año. Por ello se ha ido incrementando la edad de los donantes y se utilizan riñones con criterios expandidos o riñones subóptimos, donantes a corazón parado, etc. La opción del TR de vivo es una excelente alternativa pues permite una cirugía reglada, puede llevarse a término en situación de prediálisis y preferentemente está indicada en gente joven donde los resultados son más beneficiosos. Esta opción se está extendiendo en la actualidad hasta el punto de que en países como Estados Unidos la mitad de los trasplantes renales son de donante vivo.

## INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

El progresivo éxito del TR ha conducido a un incremento en la lista de indicaciones y en la actualidad apenas existen contraindicaciones absolutas (Tabla 1). Está indicado en la mayoría de las enfer-

**Tabla 1.** Indicaciones y contraindicaciones del trasplante renal.

Indicaciones	Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
- Glomerulonefritis <sup>(1)</sup>	- Cáncer reciente o metastásico	- Edad >75 años (¿biológica?)
- Pielonefritis	- Infección activa aguda o crónica	- Cáncer previo no controlado
- Enf. hereditarias <sup>(2)</sup>	- Alto riesgo de no sobrevivir a la cirugía	- Malformación grave del tracto urinario
- Metabolopatías <sup>(3)</sup>	- Expectativa de vida <2 años	- Drogadicción o alcoholismo
- Uropatía obstructiva	- Enf. psiquiátrica grave, crónica	- Incumplimiento terapéutico reiterado
- Nefropatía tóxica <sup>(4)</sup>	- Enf. sistémicas (LES) y no controlable	- Nefropatía activa clínica o serológica
- Sínd. hemolítico-urémico		- Riesgo de recurrencia grave
- Tumores		- Hepatitis B con replicación viral
- Congénitas		- Comorbilidad severa extra-renal
- Nefropatía aguda irreversible		- Coagulopatía severa
- Trauma		- Retraso mental severo
		- Infección VIH complicada

(1) Glomerulonefritis postinfecciosa, membranosa, membrano-proliferativa, Nefropatía IgA, segmentaria y focal, síndrome de Goodpasture, púrpura de Schönlein-Henoch.

(2) Poliquistosis renal, síndrome de Alport, enfermedad quística medular.

(3) Diabetes mellitus, hiperoxaluria, cistinosis, enfermedad de Fabry, amiloidosis, gota, etc...

(4) Nefropatía por analgésicos, por opiáceos, etc.

medades que evolucionan a IRCT siendo las principales causas la glomerulonefritis crónica, la nefropatía diabética y la nefroangioesclerosis. Otras causas menos frecuentes son la pielonefritis crónica, nefropatías hereditarias, metabopatías distintas a la diabetes mellitus, uropatía obstructiva, nefropatía tóxica, etc. Algunas de estas enfermedades, sobre todo las glomerulonefritis primarias y algunas secundarias, pueden recidivar en el injerto (glomerulonefritis segmentaria y focal, membranoproliferativa, IgA, púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome hemolítico-urémico, diabetes mellitus, oxalosis, amiloidosis, etc.). No obstante raramente está contraindicada la realización del TR en estos pacientes. Dos de los factores más importantes a tener en cuenta a la hora de aceptar los pacientes para inclusión en lista de espera de TR son la edad y las enfermedades asociadas (comorbilidad) fundamentalmente cardiovascular, hepática, pulmonar o del sistema nervioso central. Hasta hace muy pocos años la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) era contraindicación absoluta, pero en la actualidad se considera que en ausencia de replicación viral durante más de 3 meses, presencia de linfocitos CD4 superior a 200/mm<sup>3</sup> durante más de 6 meses y ausencia de infecciones o neoplasias junto con infección estable o controlada con antirretrovirales no contraindica el trasplante renal.

## ESTUDIO PRETRASPLANTE

Es necesario evaluar a todos los pacientes con IRCT antes de su inclusión en lista de espera para TR. Es preciso facilitar el estudio de forma precoz cuando el filtrado glomerular está alrededor de 20 ml/min pues ello permite la realización del trasplante renal en situación de prediálisis, lo que conlleva mejores resultados tanto en la supervivencia del paciente como del injerto comparativamente con los pacientes que llevan tiempo esperando en lista de espera de trasplante renal. La evaluación inicial consiste en una historia clínica completa y una exploración física junto con datos complementarios (analíticos y pruebas de imagen), valoración urológica y vascular e información extensa al paciente<sup>2</sup>. Es conveniente realizar un estudio inicial obligatorio para todos los pacientes y completarlo mediante estudios opcionales a aquellos que los precisen según los criterios de cada centro y las características de cada paciente (historia y antecedentes, edad, sexo, tipo de nefropatía, hallazgos exploratorios, presencia o sospecha de patología urológica o vascular tipo claudicación, soplos, etc.) - Tabla 2-. La información al paciente debe ser exhaustiva en cuanto a riesgo quirúrgico y complicaciones, necesidad de la inmunosupresión de por vida y riesgos de infecciones y neoplasias que conlleva, información de la eventualidad de la vuelta a diálisis por causas diversas fundamental-

**Tabla 2.** Evaluación del paciente candidato a trasplante renal.

Inicial obligatoria	Opcional
- Historia clínica y exploración física completa.	- Ginecológica
- Antecedentes infecciosos y tumorales.	- (mamografía, ecografía y citología en >40 años)
- Vacunaciones	- Urológica (PSA >45 años, CUMS, cistoscopia, etc)
- Analítica completa (hemograma, coagulación, bioquímica general, urocultivo, PTHi, etc ...)	- Prueba de esfuerzo, gammagrafía con taliodobutamina o eco-dobutamina, coronariografía
- Radiografía de tórax y abdomen	- Doppler carotídeo y aorto-iliaco
- Ecografía abdominal	- Angio-TAC o Angio-RMN aorto-iliaco
- Electrocardiograma y ecocardiograma	- Digestiva: gastroscopia, colonoscopia (> 50 años)
- Grupo ABO y Tipaje HLA A, B y DR.	- Serología: toxoplasma, rubeola, etc.
- Anticuerpos citotóxicos anti-HLA	- Evaluación psiquiátrica
- Serologías VHB, VHC, VHA, VIH, CMV, VEB, VHS, VHZ	- Prueba de PPD

mente por rechazo crónico, información de los posibles beneficios y riesgos del trasplante de donante vivo, la necesidad de cuidarse durante la diálisis para llegar al trasplante en las mejores condiciones posibles, información de los resultados globales y a nivel del centro, etc. Los estudios opcionales dependerán de los criterios de cada centro y en ello inciden de forma especial las características de cada paciente (historia y antecedentes, edad, sexo, tipo de nefropatía, hallazgos exploratorios, presencia o sospecha de patología urológica o vascular tipo reflujo, accidentes cerebrovasculares, claudicación, soplos, etc).

## **SELECCIÓN DEL RECEPTOR Y DEL DONANTE**

### **Trasplante renal de donante vivo**

Una vez comprobada en la evaluación que el candidato es apto para el trasplante es conveniente valorar si existe en el entorno familiar opciones reales para el TR de vivo sobre todo si el paciente es joven. Se trata de una excelente opción terapéutica para el tratamiento de la IRCT que se fundamentará en los principios éticos de altruismo, ausencia de coacción o compensación económica, autonomía en la toma de decisiones, y la beneficencia y no maledicencia<sup>3</sup>. Su utilización se justifica por la escasez de órganos de cadáver en relación con la demanda, el escaso riesgo para el donante y los mejores resultados de supervivencia del paciente y del injerto. Además permite efectuarlo de forma protocolizada y/o en régimen de prediálisis o tras una corta estancia en diálisis lo que reduce de forma significativa la morbilidad asociada a la diálisis y mejora aspectos de carácter escolar, laboral, reduce costes, etc.

El empleo de donantes vivos difiere mucho de un país a otro y en algunos como Estados Unidos o Brasil suponen el 50% de los TR efectuados. En España, que lidera en el mundo la actividad trasplantadora de cadáver, se hacen en número inferior al 4% si bien existe en la actualidad una política de incremento de la donación de vivo para reducir las listas de espera. Es preciso cumplir una serie de requisitos legales (Ley 30/1979 y Real Decreto 2070/1999 del 30 de diciembre).

Si hay más de un posible donante de vivo se valorarían las características del donante (edad, riesgo, diferencia de edad y de masa corporal entre donante y receptor, y el grado de compatibilidad ABO y HLA). El donante será sometido a un protocolo de estudio o evaluación riguroso y por etapas empezando con los exámenes generales y la prueba cruzada, dejando para más adelante las exploraciones más sofisticadas como la arteriografía, angio TAC o angio RMN. Es necesario esclarecer cuanto antes la posibilidad de una contraindicación como disminución en el aclaramiento de creatinina, proteinuria y/o hematuria, hipertensión arterial, diabetes, obesidad y antecedentes de cáncer, litiasis o hepatitis para no continuar con los estudios.

En la actualidad se usa de forma creciente la nefrectomía laparoscópica del donante porque ofrece ventajas respecto a la cirugía abierta en cuanto a que disminuye el dolor postoperatorio, reduce la estancia hospitalaria y el tiempo de recuperación, así como las secuelas físicas a largo plazo. Los resultados de supervivencia son en general excelentes y superiores a los diez años en un 17 a 20% a los procedentes de donante cadáver.

### **Trasplante renal de donante cadáver**

Si el receptor no dispone de la opción de un posible donante de vivo será incluido en lista de espera de trasplante cadáver y la selección se realizará habitualmente atendiendo al grado de compatibilidad ABO y HLA. También se valorarán otros aspectos como edad (preferencia de los niños), diferencia de edad o de índice de masa corporal entre donante y receptor, tiempo en lista de espera de trasplante, grado de sensibilización, si se trata de un primer trasplante renal o de un segundo o un tercero, etc. Se informará también a los pacientes de la opción de recibir un injerto procedente de donante con criterios expandidos, de la realización de un trasplante renal doble, etc. Los resultados con donantes con estas características son peores pero siempre superiores a los de la diálisis crónica.

Los factores que más influyen en la supervivencia del injerto son el grado de compatibilidad HLA (mejor en pacientes

HLA idénticos seguido de los que comparten un haplotipo y finalmente en los que no presentan compatibilidad alguna HLA), la isquemia fría y la función renal retardada del injerto, el tipo de inmunosupresión, la incidencia de rechazo agudo y el efectuar el trasplante en situación de prediálisis.

Una vez seleccionado el receptor se efectuará la prueba cruzada<sup>4</sup> y se llevará a cabo todo el protocolo de evaluación prequirúrgica.

**TRASPLANTE RENAL**

El TR es en la actualidad un procedimiento electivo o semielectivo de rutina para pacientes a los que se les ha efectuado una preparación y evaluación preoperatoria cuidadosa. Precisa de cirujanos formados en dicho campo y el TR más habitual es el heterotópico, con anastomosis de los vasos renales a los ilíacos y del uréter a la vejiga, situándose el injerto en retroperitoneo de fosa ilíaca derecha o izquierda y raramente en fosa lumbar izquierda (ortotópico).

**Complicaciones**

El TR requiere un seguimiento cuidadoso inicialmente en UCI o Unidad de Trasplante y posteriormente en planta o consulta externa. Durante el seguimiento pueden surgir diversas complicaciones

quirúrgicas o médicas, algunas precoces y otras tardías<sup>5</sup> (Tabla 3).

Hasta un 25-50% de los TR presentan disfunción inicial del injerto con oliguria o anuria sobre todo por necrosis tubular aguda (NTA). Se trata de una complicación más frecuente en pacientes de alto riesgo inmunológico y en los que reciben un injerto de donante añoso sobre todo si el trasplante se ha recibido en condiciones de hipotensión y si han tenido un tiempo de isquemia fría y de sutura prolongados. La ausencia de función del TR en las primeras horas tras la cirugía, a pesar de una adecuada hidratación del receptor, es usualmente diagnóstica de NTA si se han descartado causas obstructivas o vasculares. Habitualmente se resuelve en días, pero si la oliguria persiste en la segunda semana postrasplante se debe realizar una biopsia para descartar rechazo agudo o nefrotoxicidad por anticalcineurínicos.

El rechazo es la principal complicación tras el TR. Se puede clasificar en:

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

**Tabla 3.** Complicaciones del trasplante renal.

Precoces	Tardías
- Generales (dehiscencia herida, infección rotura injerto renal, etc ...)	- Estenosis de la arteria renal
- Necrosis tubular aguda	- Infecciones
- Vascular: sangrado, trombosis arterial o de vena renal	- Enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, coronariopatía, ...)
- Linfática: Linfocele	- Nefropatía crónica del injerto
- Urológica: obstrucción, fístula urinaria	- Recurrencia de la nefropatía
- Rechazo: hiperagudo, acelerado, agudo	- Tumores
- Nefrotoxicidad por anticalcineurínicos	- Enfermedad ósea
	- Gastrointestinales, pancreáticas y hepáticas
	- Cutáneas
	- Hematológicas
	- Oculares
	- Neurológicas
	- Metabólicas (diabetes mellitus, aumento ácido úrico, etc.)

muy parecido al hiperagudo, pero aparece en la primera semana postrasplante, obligando igualmente a realizar la trasplantectomía.

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

- RA túbulo-intersticial: supone el 70-85% de los episodios de RA. Se debe a la reacción del huésped frente a los antígenos de histocompatibilidad de clase II. Se caracteriza por tubulitis, las características citológicas del infiltrado, y sobre todo la proporción del parénquima ocupado por los infiltrados.
- RA vascular/humoral: supone el 15-30% de los episodios de RA. Está mediado por anticuerpos aunque a veces se asocia al rechazo celular. Predominan los cambios vasculares y glomerulares con fenómenos de "endotelialitis" inicialmente pueden progresar hasta arteritis necrotizante. En los últimos años se ha descrito una entidad con mal pronóstico que es el RA humoral y que se define mediante los siguientes criterios:
  - RA córticorresistente que requiere anticuerpos antilinfocitarios.
  - lesiones histológicas de vasculitis y necrosis fibrinoide junto con depósitos generalizados de C4d en los capilares peritubulares.

- detección de anticuerpos donante específicos, no detectados previamente.

En el tratamiento del RA está indicado el uso de dosis altas de metilprednisolona intravenosa. En los casos más severos, recurrentes o corticorresistentes, o en los casos de contraindicación de los corticosteroides se recomienda usar anticuerpos antilinfocitarios sobre todo los policlonales procedentes de conejo (ALG) por tener menos efectos secundarios. En los casos en los que el RA no se resuelve puede ser efectivo el uso de tacrólimus sólo o con micofenolato mofetil (MMF), o de sirolimus. Debido a su gravedad, el RA humoral requiere un tratamiento más agresivo y precoz con anticuerpos antilinfocitarios, tacrolimus, MMF y plasmaféresis<sup>6</sup>.

Nefropatía crónica del injerto (NCI) o rechazo crónico o glomerulopatía del trasplante: es una entidad caracterizada clínicamente por hipertensión arterial, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal, e histológicamente por daño túbulo-intersticial, vascular y glomerular. Durante el primer año de evolución aparecen lesiones túbulo-intersticiales secundarias a isquemia en el 94,2% de los pacientes que el RA incrementa. Posteriormente se desarrollan lesiones vasculares (hialinosis arteriolar con estrechamiento de la luz vascular y desdoblamiento y laminación de la membrana basal de los capilares peritubulares en el 60% de los casos), glomerulares (glomeruloesclerosis) y mayor daño túbulo-intersticial (atrofia tubular y fibrosis intersticial). En esta segunda fase influye el tratamiento con anticalcineurínicos. A los 10 años, el 58,4% de los pacientes presentan lesiones severas en la biopsia con esclerosis glomerular del 37,3%.

Entre los factores etiológicos de la NCI los hay inmunológicos como el RA, el rechazo subagudo, el tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrólimus), el tiempo de isquemia fría (riesgo aumentado del TR de donante cadáver respecto al de donante vivo), la función retardada del injerto con nece-

sidad de diálisis en el postoperatorio inmediato y la recidiva de la enfermedad de base en el injerto, y no inmunológicos como la edad del donante, la hiperlipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus, el virus de la hepatitis C y la hiperfiltración glomerular<sup>7</sup>.

**Inmunosupresión<sup>8</sup>**

El tratamiento inmunosupresor es necesario mientras dure la función del injerto y su objetivo es prevenir o controlar la respuesta inmune del receptor contra el órgano trasplantado para incrementar la supervivencia del injerto y del paciente y mejorar la calidad de vida. No se dispone todavía en la actualidad del inmunosupresor ideal pero en los diez últimos años se ha incrementado el arsenal terapéutico con fármacos más potentes y específicos y con un mejor perfil de seguridad. El tratamiento debe ser individualizado existiendo múltiples combinaciones

adaptables a las características clínicas y serológicas de cada paciente y a cada momento del curso evolutivo del TR. Hay que distinguir dos apartados:

**Inmunosupresión primaria.** Tiene como objetivo prevenir el rechazo agudo y crónico. Durante las primeras semanas posttrasplante se denomina terapia de inducción por ser más intensa y potente. La que se administra de forma crónica se denomina terapia de mantenimiento.

**Tratamiento del rechazo agudo.** Trata de frenar la lesión inmunológica del injerto y es muy potente y de corta duración. Se utilizan los corticosteroides por vía intravenosa u oral y los anticuerpos monoclonales o policlonales.

Los diversos fármacos o agentes inmunosupresores se pueden clasificar por su mecanismo de acción, estructura química, perfil de seguridad, etc y se agrupan a grandes rasgos en cinco grupos<sup>9</sup> (Tabla 4):

**Tabla 4.** Inmunosupresión: modos de empleo.

Familia terapéutica	Fármaco	Terapia de inducción		Terapia de mantenimiento
		Dosis	Niveles	Niveles -Comentarios
Corticosteroides	Prednisona	125-500 mg 0,5 mg/kg/d (descenso progresivo)		Valorar eliminación progresiva con dosis de 10 mg al tercer mes y 5 mg al sexto. Posible suspensión al año en 75%
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina (S. Neoral)	8-10 mg/kg/d (oral) 3 mg/kg/d (iv)	C-0 = 150-250 ng/ml C-2 = 1400-1800	C0 = 75-150 ng/ml C2 = 400-800 ng/ml
	Tacrólimus (Prograf)	0,2 mg/kg/d (oral) 0,04 mg/kg/d (iv)	10-15 ng/ml	5-10 ng/ml
Inhibidores de la síntesis de nucleosidos	MMF <sup>(1)</sup>	1-2 g/d	2-4 ng/ml	1-4 ng/ml
	EC-MPA <sup>(2)</sup>	620-1440 ng/ml	2-4 ng/ml	1-4 ng/ml
	Azatioprina	1-3 mg/kg/d		1-1,5 mg/kg/d
Inhibidores de m-TOR	Sirólimus	2-5 mg/d	5-15 ng/ml	5-10 ng/ml (10-18 si monoterapia) (4 horas tras la CyA)
	Everólimus	1,5-3 mg/d	4-8 ng/ml	-8 ng/ml (8-12 si monoterapia)
Anticuerpos policlonales anti-linfocito	ATG <sup>(3)</sup>	1,25-5 mg/kg/d (5-10 dosis)	Controles de CD4 y hemograma (leucos y plaquetas)	Realizar profilaxis para CMV, VEB
Anticuerpos monoclonales anti-linfocito	OKT3	2,5-5 mg/día 5-10 dosis	Controles de CD3	Realizar profilaxis para CMV y VEB. Mayor riesgo ELPP <sup>(4)</sup>
Anti CD25	Baxiliximab	20 mg iv dosis día 0 y día 4		
	Daclizumab	1 mg/kg/día (iv) 2 a 5 dosis cada 15 días.		

(1) MMF = Micofenolato Mofetil (CellCept).  
 (2) EC-MPA = Ácido micofenólico con cubierta entérica (Myfortic).  
 (3) ATG = Globulina antitimocito o Timoglobulina.  
 (4) ELPP = Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

- Corticoesteroides.
- Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrólimus.
- Inhibidores de la síntesis de nucleótidos: Micofenolato Mofetil (MMF), micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MFA), azatioprina.
- Inhibidores del m-TOR o de la señal de proliferación: sirólimus o everólimus.
- Anticuerpos antilinfocitarios policlonales (ATG) o monoclonales anti CD3 (OKT3), o anti receptor de IL-2 (Basiliximab, Daclizumab).

La individualización del protocolo de inmunosupresión consiste en su adaptación a las características clínicas, demográficas e inmunológicas del donante y del receptor clasificando a los pacientes en riesgo inmunológico alto, intermedio o normal. En los primeros el tratamiento será siempre más agresivo. Debe entenderse como un proceso dinámico adaptable a las diferentes etapas del TR.

El tratamiento de inducción será habitualmente potente e intenso para prevenir el RA en la fase de máxima respuesta inmunológica que se produce en las primeras semanas del TR. En la mayoría de los protocolos habituales se utiliza una combinación de tres fármacos (terapia triple) con inhibidores de la calcineurina (tacrólimus o ciclosporina), MMF o EC-MFA o sirólimus-everólimus, y esteroides. La elección de cada fármaco dependerá de las características clínicas del paciente y de la experiencia de cada centro, siendo hoy más frecuente la utilización del tacrólimus (70%) que la de ciclosporina. La elección del MMF o de sirólimus o everólimus estará en función del planteamiento futuro como inmunosupresión de mantenimiento (suspensión de los esteroides, retirada o minimización del anticalcineurínico, etc). Está indicada la inducción con un anticuerpo poli o monoclonal (terapia cuádruple) para pacientes con elevado riesgo inmunológico (retrasplantes, hipersensibilizados, jóvenes con alta respuesta inmunológica, etc.) o en aquellos pacientes en los que es conveniente evitar los anticalcineurínicos en la fase de inducción (donantes añosos,

donantes a corazón parado, tiempo de isquemia fría prolongada, etc.) utilizando pautas de MMF e inhibidores del m-TOR.

A la terapia de inducción le sigue la de mantenimiento que tiene como objetivo conseguir a largo plazo una buena función del injerto con la máxima supervivencia y calidad de vida del receptor. En esta fase los principales problemas que se afrontan serán el rechazo agudo, la nefropatía crónica del injerto, la morbi-mortalidad cardiovascular y el desarrollo de infecciones y de tumores. El tratamiento será lo menos agresivo posible y se procurará que tenga un buen perfil de seguridad para que no facilite las patologías antes mencionadas. Es conveniente intentar suprimir y/o disminuir progresivamente los inmunosupresores que condicionan de manera decisiva el futuro del TR. Las modificaciones en la terapia de mantenimiento se efectuarán de manera progresiva y con prudencia teniendo en cuenta los antecedentes y la evolución clínica del trasplante. Se debe plantear en primer lugar la supresión de los corticoesteroides por los múltiples efectos adversos que tienen, especialmente a nivel de factores de riesgo cardiovascular<sup>10</sup> (diabetes, hipertensión, dislipemia) y a nivel del hueso. En segundo lugar se debería valorar la supresión y/o minimización de los inhibidores de la calcineurina dependiendo de la situación clínica y funcional del injerto y en base a sus efectos secundarios (hipertensión arterial, diabetes, nefrotoxicidad, dislipemia) (Tabla 5).

Los pacientes que pueden necesitar menos inmunosupresores pueden ser los receptores con bajo riesgo inmunológico como los de donante vivo, los efectuados con buena compatibilidad HLA donante receptor, los receptores de un primer trasplante renal, los que no han presentado episodios de RA o sólo un episodio de aparición precoz e histológicamente ligero-moderado y de tipo celular, los receptores de más de 60 años, etc. A la hora de reducir, retirar o efectuar una conversión terapéutica de un inmunosupresor a otro se valorarán los siguientes efectos adversos o complicaciones: hiperlipidemia severa o no controlable, hipertensión severa o de difícil control, alteraciones neurológicas



**Tabla 5.** Algunos rasgos comparativos de ciclosporina y tacrólimus.

	<b>Ciclosporina</b>	<b>Tacrólimus</b>
Modo de acción	Inhibición calcineurina	Inhibición calcineurina
Dosis mantenimiento	± 3-5 mg/kg/día	± 0,15-0,30 mg/kg/día
Vía administración	Oral e iv	oral e iv
Cápsulas disponibles	100 mg; 50 y 25 mg	5, 1 y 0,5 mg
Interacción	Similar	Similar
Capacidad anti-rechazo (agudo)	+	++?
Uso con MMF <sup>(1)</sup>	+ (2 g)	+ (1 g)
Uso con sirólimus / everólimus	+ <sup>(2)</sup>	+ <sup>(2)</sup>
Nefrotoxicidad	+	+
Ahorro esteroides	+	++
Hipertensión y aumento de sodio	++	+
Toxicidad pancreática	+	++
Neurotoxicidad	+	++
Hirsutismo	+	-
Pérdida cabello	-	+
Hipertrofia de encías	++	-
Dispepsia	-	+
Motilidad gástrica	-	+
Hiperkaliemia	+	+
Hipomagnesemia	+	+
Hipercolesterolemia	+	-
Hiperuricemia/gota	++	+

(-) no efecto o escaso (+) efecto conocido (++) efecto más pronunciado.

MMF = Micofenolato mofetil.

Separar la toma de sirólimus 4 horas de la ciclosporina. Se puede tomar el everólimus junto con la ciclosporina o tacrólimus. A dosis altas incrementa la nefrotoxicidad.

tipo temblor, difícil control de la diabetes mellitus, diabetes mellitus de nueva aparición, disfunción del injerto por posible nefrotoxicidad, episodios de gota que precisan tratamiento con alopurinol para su control, cambios cosméticos diversos, etc. (Tabla 6). En los casos de rechazo crónico del injerto confirmado por biopsia<sup>11-14</sup> y en los de tumores<sup>15</sup> estaría indicada la sustitución del anticalcineurínico por un inhibidor del m-TOR o la asociación de MMF. Es posible también el paso de azatioprina a MMF en trasplantados antiguos y la conversión de ciclosporina a tacrólimus.

El objetivo final en la fase de tratamiento de mantenimiento debería ser la monoterapia o la terapia doble con dosis bajas de ambos fármacos, buscando tanto la sinergia inmunosupresora como el mejor

perfil de seguridad. Si bien no disponemos todavía del inmunosupresor ideal, sí sabemos que éste debería ser específico y potente, no tener propiedades nefrotóxicas y no ser inductor de factores de riesgo cardiovascular o promotor de procesos malignos (protumoral).

Es fundamental por otro lado facilitar la adhesión al tratamiento, informando al paciente del riesgo de dejar la inmunosupresión o de no tomar las dosis adecuadas o en el momento adecuado. Para facilitar la cumplimentación terapéutica se procurará minimizar el número de medicamentos y el número de tomas siempre que sea posible. Se solicitará la ayuda de familiares y amigos, y de la propia farmacia, para prevenir los olvidos y facilitar la toma correcta de los fármacos.

**Tabla 6.** Efectos adversos de los inmunosupresores.

Fármaco	HTA	Dislipemia	DM	Nefrotoxicidad	Dispepsia	Neurotoxicidad	Mielo-toxicidad	Hipertrofia	Hirsutismo Hipertricosis
Ciclosporina	+++	++	+	+++	+	++	-	+++	+++
Tacrólimus	++	+	++	++	+	+++	-	+	+
Sirólimus ó Everólimus	-	+++	-	-	+	-	++	-	-
MMF / EC-MPA	-	-	-	-	+++	-	++	-	-
Corticoides	++	++	+++	-	++	-	-	-	++

MMF = Micofenolato Mofetil (Cellcept).

EC-MPA = Micofenolato sódico (Myfortic).

HTA = Hipertensión arterial.

DM = Diabetes mellitus.

### Terapia no inmunosupresora

Junto al tratamiento inmunosupresor tras el trasplante renal, otros aspectos a tener muy en cuenta en el seguimiento a largo plazo del trasplante renal son<sup>16</sup>:

Factores de riesgo cardiovascular:

- Estilo de vida. Es clave insistir y animar al paciente a llevar un estilo de vida saludable mediante la realización de ejercicios aeróbicos de forma regular, la pérdida de peso y la supresión del hábito tabáquico.
- Proteinuria. Se realizará monitorización frecuente y rutinaria de la función renal y de la proteinuria con creatinina, filtrado glomerular, proteinuria en orina de 24 horas o cociente albúmina-creatinina en orina de una micción, etc. y se valorará el uso de IECAs o ARAII en paciente con hipertensión arterial y proteinuria para minimizar su cuantía (efecto antiproteinúrico).
- Hiperlipidemia. Se efectuará un tratamiento agresivo de la hiperlipidemia. Es un importante factor de riesgo cardiovascular, muy frecuente en la insuficiencia renal (50-70%). Se pueden seguir los objetivos y recomendaciones de la *American Heart Association* (AHA) en la prevención primaria o secundaria de la enfermedad coronaria. Los hipolipemiantes más utilizados son las estatinas, los fibratos y la ezetimiba.
- Hipertensión arterial. Está presente en el 60-80% de los pacientes y aumenta el riesgo de pérdida del injerto. Se valora-

rá en cada caso las ventajas y las desventajas del uso de IECAS, ARA II, diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas y vasodilatadores atendiendo a la edad, comorbilidad asociada, grado de función renal del injerto, etc. Se pueden asociar diversos tipos de hipotensores. En caso de difícil control de la hipertensión arterial se descartará siempre una posible estenosis de la arteria renal mediante ecografía-doppler, angioTAC o angioRMN.

- Diabetes de novo. La incidencia varía entre el 4 y el 50% según la forma de definición y la inmunosupresión usada. Debido a que se asocia a una mayor morbi-mortalidad se precisa realizar controles glucémicos rutinarios y curva de tolerancia oral de glucosa en caso de duda para detectarla precozmente e iniciar un adecuado control con medidas higiénico-dietéticas y con antidiabéticos orales o insulina si fuera preciso. También se valorará la posibilidad de realizar cambios en el tratamiento inmunosupresor.
- Insuficiencia renal crónica: Ante una disfunción del injerto se procurará efectuar biopsia tras descartar con ecografía las causas vasculares y urológicas. Son muy útiles las biopsias de protocolo para efectuar un diagnóstico precoz de RA, recurrencia de la nefropatía, nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, infección por poliovirus tipo BK, linfoma del injerto, NCI, etc. En cualquier caso la disfunción ligera o moderada del injerto

debe ser considerada como una forma de enfermedad renal crónica, pues un alto porcentaje de trasplantados renales pueden progresar a la IRCT y a la necesidad de diálisis y de un trasplante. Se realizarán por lo tanto controles frecuentes de la presión arterial potenciando el uso de IECAS, se controlará el metabolismo calcio-fósforo y se tratará la anemia con hierro o eritropoyetina. En los casos más avanzados se iniciará la preparación para la diálisis, eligiendo la técnica más adecuada y el momento de empezarla, previa colocación de catéter o realización de fístula arteriovenosa y disminuyendo progresivamente la inmunosupresión.

**Cáncer.** Se efectuará vigilancia periódica para detección precoz de cualquier tipo de cáncer, especialmente los de piel tipo carcinoma de células escamosas o carcinoma de células basales, linfomas, los relacionados con diversos virus, etc. Se insistirá en la necesidad de evitar la exposición solar y utilizar cremas protectoras, de efectuar revisiones periódicas con el dermatólogo, con el ginecólogo (mamografía, citología, ecografía ginecológica), con el urólogo (PSA, ecografía vesico-prostática), etc. Se individualizarán las exploraciones para el caso de prevención de cáncer colo-rectal. Ante el diagnóstico de un proceso tumoral se suspenderá el anticalcineurínico (protumoral) y se iniciará tratamiento con inhibidores del m-TOR tipo sirólimus o everólimus. El tratamiento oncológico de base será similar al de la población general dependiendo de las características del tumor. En la población transplantada renal son muy útiles las recomendaciones, en cuanto a prevención, del código europeo del cáncer del año 2003.

**Infecciones.** Se utilizarán antibióticos para profilaxis rutinaria antes del trasplante renal y posteriormente durante 3-6 meses con trimetropin-sulfametoxazol para prevención de las infecciones bacterianas. Se realizará profilaxis de la infección por CMV y virus de Epstein-Barr, vacunación anual contra virus influenza tipo A y B, etc. Ante una infección ya establecida, es clave efectuar un diagnóstico y tratamiento precoz.

**Problemas óseos.** Los corticoesteroides inducen osteopenia y pérdida de masa ósea

preferentemente a nivel vertebral. Ello facilita las fracturas que pueden presentar entre un 7-11% de los pacientes. El tratamiento con calcio, suplementos de vitamina D y en ocasiones, bifosfonatos, pueden ser eficaces en la prevención de las fracturas. También pueden producir necrosis avascular, preferentemente a nivel de la cabeza femoral siendo el diagnóstico precoz con la RMN muy importante.

Alteraciones electrolíticas. En el pos-trasplante también pueden aparecer hipofosfatemia, hipercalcemia e hipomagnesemia, que pueden requerir tratamiento.

## RESULTADOS

Desde el inicio de la era clínica del trasplante renal en 1962 con el uso de azatioprina y prednisona, los resultados del TR pasaron de una supervivencia del 0% previa a 45-50% al año<sup>17</sup>. En la década de los 70 se comprobó que con el TR de donante vivo los resultados eran mejores a corto y largo plazo respecto al de donante cadáver. Tras la incorporación de la ciclosporina y el anticuerpo monoclonal OKT3 a comienzos de los 80, la supervivencia del aloinjerto mejoró del 60% al 80-90% al año. De 1988 a 1996 la supervivencia del injerto se incrementó de 89 a 94% en receptores de donante vivo y de 77 a 88% en los casos de donante cadáver. En los datos de la "United Network for Organ Sharing" (UNOS) del 2001, la supervivencia del injerto al año del TR de cadáver era de 89 y del 95% en el de donante vivo. Igualmente, en el registro americano "Scientific Renal Transplant Registry" (SRTR), se reportó que entre 1988 y 1995 la vida media proyectada del injerto había mejorado progresivamente de 7,9 años a 13,8 años para donante cadáver y de 12,7 a 21,7 para receptores de donante vivo<sup>18</sup>.

Las principales causas de pérdida del injerto son la muerte del paciente con injerto funcionante, el RA, la NCI y la recurrencia de la enfermedad primitiva en el injerto. La importancia relativa de las diversas etiologías depende, no obstante, del momento evolutivo. Durante el primer año, según el SRTR<sup>16</sup> de Estados Unidos (n=10.464 pacientes), las principales causas fueron: la muerte del paciente (27%),

rechazo agudo (18%), rechazo crónico (11%), fallo primario del injerto (7%), problemas técnicos vasculares tipo trombosis o urológicos (8%). Tras el primer año (n = 12.805 pacientes) la principal causa de fallo del injerto fue la NCI o rechazo crónico (44%), la muerte del paciente con injerto funcionante (23%), el RA (10%), la enfermedad recurrente (5%), y los problemas vasculares o urológicos (2%).

Han sido descritos diversos factores de riesgo de supervivencia del paciente y del injerto, que pueden estar presentes antes o después del trasplante renal.

Entre los factores pretrasplante destacan:

1. Tiempo prolongado en lista de espera de TR: es un factor potente e independiente, así como potencialmente modificable poniendo a los pacientes en lista de espera antes de su inclusión en diálisis.
2. Alta incompatibilidad HLA entre donante y receptor.
3. Origen del donante:
  - Resultados muy superiores en la donación de vivo frente a la de cadáver.
  - Donantes a corazón parado.
  - Donantes marginales o con criterios expandidos: más de 60 años de edad, historia de hipertensión arterial o ictus cerebral como causa de muerte, creatinina superior a 1,5 mg/dl e historia de diabetes mellitus.
4. Tiempo de isquemia fría prolongado.
5. Receptores sensibilizados con anticuerpos antiHLA pretrasplante.

Entre los factores postrasplante destacan:

1. Episodios de RA como principal factor de riesgo de desarrollar NCI (número, intensidad, grado de respuesta al tratamiento, momento de aparición).
2. Función renal retardada del injerto por NTA.
3. Receptor de más de 60-65 años de edad o con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.
4. Función alterada del injerto al alta del hospital, a los 6 meses y al año del TR.

Éste es además un importante factor de riesgo de mortalidad cardiovascular<sup>1</sup> independiente de los factores de riesgo tradicionalmente conocidos.

5. Otros factores a tener en cuenta son la raza del receptor, la presencia de hipertensión arterial mal controlada y el tipo de tratamiento inmunosupresor. Atendiendo a la causa de la IRCT, la diabetes mellitus y algunas glomerulonefritis como la segmentaria y focal y la membrano-proliferativa tipo I son factores de riesgo en la supervivencia del paciente y del injerto.

Por lo tanto al analizar los resultados del trasplante renal hay que tener en cuenta múltiples factores como donante cadáver versus donante de vivo, primeros o segundos injertos, momento histórico del trasplante renal, causa de la nefropatía, etc.

En la Clínica Universitaria de Navarra se han efectuado desde septiembre de 1969 hasta la actualidad (mayo 2006) 702 TR. Corresponden a 692 trasplantes de cadáver (651 primeros y 51 retrasplantes) y 10 de donante vivo, el primero de los cuales se realizó el 25 de mayo de 1977. Tienen injerto funcionante en la actualidad 402 pacientes (57,3%), 395 de cadáver y 7 de vivo. De los 168 TR efectuados hasta diciembre de 1985, 49 pacientes (30%) vivían con injerto funcionante a los 20 años y en la actualidad, 40 pacientes (23,8%) tienen injerto funcionante con un seguimiento medio de 22,5 años (la mayor supervivencia de donante cadáver es de 29 años y 4 meses, y la de vivo de 29 años). Las principales causas de pérdida del injerto han sido la nefropatía crónica del injerto o rechazo crónico y la muerte del paciente con TR funcionante (90 exitus). Las principales causas de muerte fueron los tumores (31 pacientes) seguidos de las cardiovasculares (30 pacientes), de las infecciones (18 pacientes), de hepatopatías (6 pacientes) y de otras causas (5 pacientes). Entre los tumores el más frecuente fue el pulmonar (9 pacientes) junto a linfomas y enfermedad de Kaposi (9 pacientes), hepatocarcinoma (4 pacientes), renal y vesical (3 pacientes) y otros tipo carcinoma epidermoide, carcinoma de páncreas y melanoma (4 pacientes).

## BIBLIOGRAFÍA

1. MARTÍN DE FRANCISCO AL. Insuficiencia renal crónica: alternativas terapéuticas. En: Arias M, Campistol JM, Morales JM, editores. Manual de trasplante renal. 1 ed. Madrid: Grupo 2 Comunicación Médica; 2005. P. 11-25.
2. KASISKE BL, CANGRO CB, HARIHARAN S, HRICK DE, KERMAN RH, ROTH D et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1(Supl 2): 1-95.
3. OPPENHEIMER F. Trasplante de donante vivo. En: Arias M, Campistol JM, Morales JM, editores. Manual de trasplante renal. 1 ed. Madrid: Grupo 2 Comunicación Médica; 2005. 257-273.
4. KERMAN RH. Immunogenetics, histocompatibility, and crossmatching for kidney transplantation. En: Kahan BD, Ponticelli C, editores. Principles and practice of renal transplantation. 1 ed. United Kingdom: Martin Dunitz; 2000. 1-39.
5. SINGER J, GRITSCH A, ROSENTHAL JT. The transplant operation and its surgical complications. En: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. 193-211.
6. 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; 2005. 143-166.
7. GONZÁLEZ-MOLINA M. Nefropatía crónica del injerto. En: Arias M, Campistol JM, Morales JM, editores. Manual de trasplante renal. 1 ed. Madrid: Grupo 2 Comunicación Médica; 2005. 167-183.
8. CAMPISTOL JM. Tratamiento inmunosupresor. Protocolos actuales. En: Arias M, Campistol JM, Morales JM, editores. Manual de trasplante renal. 1 ed. Madrid: Grupo 2 Comunicación Médica; 2005. 117-141.
9. HALLORAN PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-2729.
10. MORALES JM, DOMÍNGUEZ-GIL B. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *J Hyper* 2005; 23: 1609-1616.
11. WONG WAICHI, VENETZ J-P, TOLKOFF-RUBIN N, PASQUAL M. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 2005; 80: 289-296.
12. NANKIVELL BJ, BORROWS RJ, FUNG C, O'CONNELL PJ, CHAPMAN JR, ALLEN R. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78: 557-565.
13. DIEKMANN F, CAMPISTOL JM. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 562-568.
14. PEDDI VR, JENSCH S, PESCOVITZ M, PIRSCH J, ADLER SH et al. An open-label, pilot study evaluating the safety and efficacy of converting from calcineurin inhibitors to sirolimus in established renal allograft recipients with moderate renal insufficiency. *Clin Transplant* 2005; 19: 130-136.
15. CAMPISTOL JM, ERIS J, OBERBAUER R, FRIEND P, HUTCHISON B, MORALES JM et al. Sirolimus therapy after early ciclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-589.
16. MARCÉN R. Complicaciones cardiovasculares en el paciente con un trasplante renal. En: Arias M, Campistol JM, Morales JM, editores. Manual de trasplante renal. 1 ed. Madrid: Grupo 2 Comunicación Médica; 2005: 221-237.
17. WOMER KL, MEIER-KRIESCHE H-U, KAPLAN B. Graft and patient survival. En: Weir MR, editor. Medical management of kidney transplantation. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1-17.
18. HARIHARAN S, JOHNSON CP, BRESNAHAN BA, TARANTO SE, MCINTOSH MJ, STABLEIN D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-612.

