



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Factores pronósticos que influyen en la supervivencia del injerto renal a largo plazo en la Región de Murcia

D^a. Florentina Rosique López

2013

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	Pág. 6
INTRODUCCIÓN.....	Pág. 8
A) HISTORIA.....	Pág. 9
B) EL TRASPLANTE RENAL EN LA ACTUALIDAD.....	Pág. 10
C) AGENTES INMUNOSUPRESORES ACTUALES. CLASIFICACIÓN.....	Pág. 11
D) EVIDENCIAS SOBRE EL USO DE LOS DIFERENTES INMUNOSUPRESORES.....	Pág. 13
1.- ESTEROIDES.....	Pág. 13
2.- ANTIPROLIFERATIVOS.....	Pág. 15
2.1.- AZATIOPRINA.....	Pág.15
2.2.- MICOFENOLATO DE MOFETILO.....	Pág. 16
2.3.- AZATIOPRINA VS MICOFENOLATO DE MOFETILO.....	Pág. 18
3.- INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: CICLOSPORINA Y TACRÓLIMUS.....	Pág. 19
4.- INHIBIDORES DE M-TOR: SIROLIMUS Y EVEROLIMUS.....	Pág. 22
5.- ANTICUERPOS MONOCLONALES Y POLICLONALES.....	Pág. 26
5.1.- ANTICUERPOS POLICLONALES.....	Pág. 26
5.2.- ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	Pág. 27
5.2.1.- OKT3.....	Pág. 27
5.2.2- BASILIXIMAB.....	Pág. 27
5.2.3.- RITUXIMAB.....	Pág. 28
5.2.4.- ALENTUZUMAB.....	Pág. 28
5.3.- ANTICUERPOS POLICLONALES VERSUS ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	Pág. 28
5.4.- RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ANTICUERPOS POLICLONALES Y MONOCLONALES.....	Pág. 29

6.- NUEVOS INMUNOSUPRESORES: BELATACEPT Y JAK-3.....	Pág. 29
7.- PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN.....	Pág. 30
7.1.- TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN.....	Pág. 30
7.2.- TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO.....	Pág. 31
E) FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO A CORTO PLAZO.....	Pág. 32
1.- NECROSIS TUBULAR AGUDA (NTA).....	Pág. 32
1.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL DONANTE.....	Pág. 33
1.1.1.- Tipo de donante.....	Pág. 33
1.1.2.- Edad del donante.....	Pág. 33
1.1.3.- Causa de muerte del donante.....	Pág. 33
1.2.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA CIRUGÍA.....	Pág. 33
1.3.- FACTORES DEPENDIENTES DEL RECEPTOR.....	Pág. 33
2.- CAUSAS PRERRENALES.....	Pág. 34
3.- RECHAZO HIPERAGUDO/AGUDO ACELERADO.....	Pág. 34
4.- RECHAZO AGUDO.....	Pág. 34
5.- COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DEL TRASPLANTE RENAL.....	Pág. 35
5.1.- DEL PARÉNQUIMA.....	Pág. 35
5.1.1.- Rotura espontánea del riñón trasplantado.....	Pág. 35
5.1.2.- Traumatismo renal.....	Pág. 36
5.2.- UROLÓGICAS.....	Pág. 36
5.2.1.- Fístulas urinarias.....	Pág. 36
5.2.2.- Estenosis ureterales.....	Pág. 37
5.2.3.- Reflujo vesicoureteral.....	Pág. 38
5.2.4.- Litiasis.....	Pág. 38
5.2.5.- Hematuria.....	Pág. 39
5.2.6.- Infección urinaria.....	Pág. 39

5.3.- VASCULARES.....	Pág. 39
5.3.1.- Estenosis de la arteria renal.....	Pág. 40
5.3.2.- Trombosis vasculares.....	Pág. 40
5.3.3.- Fístula arteriovenosa.....	Pág. 41
5.3.4.- Aneurisma de la arteria renal.....	Pág. 42
5.3.5.- Hemorragia.....	Pág. 42
5.4.- LINFOCELE.....	Pág. 42
5.5.- DE LA HERIDA QUIRÚRGICA.....	Pág. 43
F) FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO A LARGO PLAZO.....	Pág. 45
1.- NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO.....	Pág. 45
1.1.- FACTORES DE RIESGO INMUNOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA NCI.....	Pág. 45
1.1.1.- Histocompatibilidad HLA.	Pág. 45
1.1.2.- Título de anticuerpos citotóxicos.	Pág. 45
1.1.3.- Rechazo agudo.....	Pág. 46
1.1.4.- Inmunosupresión subóptima.....	Pág. 48
1.1.5.- Mala aceptación del tratamiento.....	Pág. 48
1.2.- FACTORES DE RIESGO NO INMUNOLÓGICOS.....	Pág. 48
1.2.1.- Factores preexistentes en el donante.....	Pág. 48
1.2.1.1.- Edad del donante.....	Pág. 48
1.2.1.2.- Hipertensión arterial del donante.....	Pág. 48
1.2.2.- Daño agudo relacionado con el procedimiento del trasplante.....	Pág. 49
1.2.2.1.- Muerte cerebral.....	Pág. 49
1.2.2.2.- Tipo de muerte cerebral.....	Pág. 50
1.2.2.3.- Retraso en la función inicial del injerto.....	Pág. 50
1.2.3.- Factores postrasplante.....	Pág. 51

Índice

1.2.3.1.- Disparidad en el tamaño.....	Pág. 51
1.2.3.2. Hipertensión arterial.....	Pág. 51
1.2.3.3.- Dislipemia.....	Pág. 51
1.2.3.4.- Tabaquismo.....	Pág. 51
1.2.3.5.- Proteinuria.....	Pág. 52
1.2.3.6.- Infección por citomegalovirus.....	Pág. 52
1.2.3.7.- Infección por el poliomavirus.....	Pág. 52
1.2.3.8.- Nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina.....	Pág. 53
1.3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NCI.....	Pág. 54
1.4.- HISTOPATOLOGÍA.....	Pág. 55
1.4.1.- Rechazo crónico humoral.....	Pág. 55
1.4.2.- Rechazo crónico mediado por linfocitos T.....	Pág. 56.
1.4.3.- Fibrosis intersticial y atrofia tubular.....	Pág. 56
1.4.4.- Cambios no relacionados con rechazo agudo o crónico.....	Pág. 56
1.4.4.1.- FIAT debido a nefrotoxicidad.....	Pág. 56
1.4.4.2.- FIAT debido a hipertensión arterial.....	Pág. 56
1.4.4.3.- Nefropatía viral.....	Pág. 56
1.4.4.4.- Pielonefritis bacteriana.....	Pág. 56
1.5.- PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO.....	Pág. 56
1.5.1.- Inmunosupresión.....	Pág. 56
1.5.2.- Control de factores no inmunológicos.....	Pág. 57
1.5.3.- Tratamiento concomitante.....	Pág. 58
2.- FALLECIMIENTO DEL PACIENTE CON INJERTO FUNCIONATE.....	Pág. 58
3.- RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA.....	Pág. 58
RESUMEN.....	Pág. 59

OBJETIVOS.....Pág. 62

MATERIAL Y MÉTODOS.....Pág. 63

RESULTADOS.....Pág. 71

DISCUSIÓN.....Pág. 102

CONCLUSIONES.....Pág. 110

BIBLIOGRAFÍA.....Pág. 111

INDICE DE ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpos

ALG: Globulina antilinfocito

Anticuerpos donante específicos: Ac DE

Anticuerpos no donante específicos: Ac no DE

ARA II: Antagonista de los receptores de la angiotensina

ATGAM: Globulina antitimocítica equina

ATP: Adenosina trifosfato

AUC: Área bajo la curva

CMV: Citomegalovirus

CsA: Ciclosporina

CTS: Collaborative Transplant Study

DM: diabetes mellitus

DMPT: diabetes mellitus postrasplante

EPO: Eritropoyetina

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal

FDA: Food and Drug Administration

FIAT: Fibrosis intersticial y atrofia tubular

HTA: Hipertensión arterial

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

INC: Inhibidores de la calcineurina

IS: Inmunosupresión

JAK-3: Inhibidor Janus cinasa CP- 690.550

MMF: Micofenolato mofetil

NAPBK: Nefropatía por virus BK

NCI: Nefropatía crónica del injerto

NTA: Necrosis tubular aguda

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

PBK: Poliomavirus BK

RFI: Retraso en la función inicial del injerto

SRL: Sirolimus

TAC: Tacrolimus

TIF: Tiempo de isquemia fría

TPMT: Tiopurina metiltransferasa

TR: Trasplante renal

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VHC: Virus de la hepatitis C

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) 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 trasplante renal con éxito es en la actualidad y desde hace años la terapia de elección 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 trasplante renal y la disponibilidad de riñones de cadáver aumenta 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. Al inicio del trasplante los donantes y receptores eran jóvenes, sin embargo, actualmente cada vez hay más donantes y receptores añosos, a pesar de lo cual sigue siendo la modalidad de terapia renal sustitutiva que proporciona una mayor calidad de vida y una mayor supervivencia a los pacientes. La opción del trasplante renal 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. (1)

A) HISTORIA

El trasplante renal ha supuesto uno de los grandes avances de la medicina moderna, calificándolo algunos como “el milagro del siglo XX”. El trasplante renal, así como del resto de órganos sólidos, alcanza su desarrollo máximo en los años ochenta con la aparición de la Ciclosporina A (CsA), pero se diferencia de los otros tipo de trasplante, en que en las últimas dos décadas previas a la Ciclosporina sus indicaciones se habían generalizado y sus resultados eran aceptables.

Su comienzo se produce a principios del siglo XX con experimentos en animales, realizando los primeros trasplantes renales entre humanos en los años cincuenta, pero es en 1954 cuando el trasplante renal alcanza un éxito duradero con los Dres. Hatwell Harrison y Joseph Murray haciendo el primer trasplante entre gemelos univitelinos en la ciudad de Boston. Los grupos del Hospital Peter Behn Brigham de Boston y del Hospital Necker de París continuaron trabajando obteniendo logros importantes, como el trasplante entre gemelos bicigotos.

Sin embargo, los trasplantes efectuados con riñones de cadáver, entre los que destacaban los realizados por los doctores David Hume en EE.UU y Roy Calne en Gran Bretaña, seguían obteniendo pésimos resultados debido al rechazo agudo. Se iniciaban las primeras técnicas de inmunosupresión (IS) irradiando el cuerpo del receptor con cobalto y en ocasiones del bazo y del injerto. Otras técnicas empleadas fueron la esplenectomía, el drenaje del conducto torácico y la timectomía. Con estas técnicas mejoró algo la supervivencia en algunos injertos, pero el grado de complicaciones fue tal (aplasia medular e infecciones) que terminaron siendo abandonadas.

El descubrimiento de la Azatioprina en los años sesenta, asociada a los esteroides, fue la primera inmunosupresión eficaz para prevenir el rechazo agudo y permitir la supervivencia del injerto. En 1966 se incorporó a la terapia inmunosupresora la globulina antilinfocito (ALG).

En 1958, Jean Dausset (París) describe el primer antígeno leucocitario del sistema MHC en el ratón. Este sistema antigénico, correspondería al sistema HLA de los humanos. Hoy día sigue siendo un elemento clave en los resultados del trasplante, de manera que a mayor identidad HLA donante-receptor, mejor serán los resultados del trasplante. El estudio del grupo sanguíneo y su compatibilidad entre donante y receptor, el de los antígenos de histocompatibilidad en el sistema HLA de ambos y la prueba cruzada para detectar anticuerpos (Ac) preformados en el receptor contra antígenos del sistema HLA en los leucocitos del donante son pruebas obligadas en los protocolos del trasplante actual.

En 1950 los neurofisiólogos Mollaret y Goulon describieron el “coma dépassè”, que después pasaría a llamarse “muerte cerebral”, permitiendo posteriormente, junto con los cambios de legislación, tipificación e inmunosupresión, el gran desarrollo en los trasplantes con órganos de cadáver.

En la década de los sesenta se hicieron los primeros homotrasplantes con éxito en España. A la cabeza, en 1965 el Dr. Gil Vernet en el Hospital Clínico de Barcelona, con el Dr. Antonio Caralps como nefrólogo y, al año siguiente, el Dr. Alférez Villalobos en la Clínica de la Concepción de Madrid. Es en la fundación Jiménez Díaz con el Dr. Luis Hernando Avendaño al frente del Servicio de Nefrología, desde donde se dio el gran impulso al trasplante renal en nuestro país.

En la década de los 70 es cuando se consolida el trasplante, gracias al perfeccionamiento de la tipificación HLA, la aceptación de manera generalizada de la muerte cerebral y su reconocimiento legal, aprovechamiento e intercambio de riñones procedentes de cadáver, el incremento de trasplantes de donante vivo y la introducción de nuevos inmunosupresores, como la Ciclosporina a finales de esta década. Así que, es en la década de los 80, como ya se había dicho anteriormente, cuando se produce el gran impulso en la terapia inmunosupresora con la introducción de la Ciclosporina A.

Actualmente hay nuevos medicamentos inmunosupresores, tales como, anticuerpos mono y policlonales, tacrolimus (TAC), micofenolato mofetil (MMF), sirolimus (SRL), everolimus, que son mejor tolerados que los anteriores, con menos efectos secundarios y más efectivos. De esta manera, se puede personalizar el tratamiento, disminuir las complicaciones y mejorar así los resultados de un tratamiento que hoy día se realiza de manera rutinaria en todos los grandes hospitales. (2-5)

B) EL TRASPLANTE RENAL EN LA ACTUALIDAD

Al inicio del trasplante los problemas principales eran el rechazo agudo y los problemas quirúrgicos, y en consecuencia, la pérdida del injerto a corto plazo. En la era de la azatioprina, la tasa de rechazo agudo era del 80%, pero con la introducción de la ciclosporina se redujo su incidencia a la mitad. Posteriormente, con la incorporación de nuevos inmunosupresores como tacrolimus, micofenolato, sirolimus y el empleo de anticuerpos monoclonales y policlonales la incidencia de rechazo agudo llegó a ser del 1-2%, además se añade el perfeccionamiento en la técnica quirúrgica, consiguiendo con todo ello resultados excelentes en la supervivencia del injerto a corto plazo. (6) Sin embargo, la supervivencia del injerto renal a medio y largo plazo no es buena y se va perdiendo el beneficio que se ha obtenido al inicio; disminuye hasta el 70% a los cinco años y hasta el 45-50% a los 10 años; una tercera parte de los pacientes fallecen o sufren pérdida del injerto en un plazo de cinco años (7). La muerte con injerto funcional es muy frecuente y se debe en un 40% de los casos, a causas cardiovasculares y en otro 40% a neoplasias malignas. (8) Las razones de esta falta de mejoría en la supervivencia del trasplante renal no están aclaradas y parecen ser de causa multifactorial, (9) así que la meta va dirigida a conseguir una mayor duración del injerto y disminuir la morbilidad asociada a la necesidad de tratamiento inmunosupresor.

No son muchos los estudios que se han realizado para detectar estos factores determinantes en la supervivencia del injerto renal a largo plazo, ya que requiere tiempo y una gran cohorte de pacientes. Un enfoque más sencillo ha sido el de identificar a corto plazo marcadores que pueden predecir la supervivencia a largo plazo.

Se ha identificado que los niveles de creatinina e incrementos de la misma durante el primer año de trasplante han mostrado ser un importante predictor de la supervivencia del injerto a largo plazo. (10- 14). Es importante destacar que cuando se analizan las curvas de supervivencia de los injertos renales a largo plazo, se observa una pérdida constante de los mismos a lo largo del tiempo, a pesar de que ha habido una ligera mejoría de la supervivencia, ésta ha sido en una proporción menor a la conseguida para el primer año postrasplante siendo ésta > 90%. (7,15) Las pérdidas del injerto después del primer año en su mayoría son debidas al fallecimiento del paciente con injerto funcionando, a la recidiva de la enfermedad primaria y a la nefropatía crónica del injerto (NCI). (16)

C) AGENTES INMUNOSUPRESORES ACTUALES. CLASIFICACIÓN

Los agentes inmunosupresores se pueden clasificar en 6 grupos:

- 1.- Esteroides.
- 2.- Antiproliferativos: azatioprina, micofenolato mofetil y el micofenolato sódico.
- 3.- Inhibidores de la calcineurina (INC): ciclosporina y tacrólimus.
- 4.- Inhibidores de la m-TOR: sirólimus y everólimus.
- 5.- Anticuerpos policlonales: inmunoglobulinas antitimocíticas y antilinfocíticas y anticuerpos monoclonales: anti-receptor de IL2: basiliximab, rituximab y alemtuzumab.
- 6.- Nuevos inmunosupresores: belatacept y JAK-3.

Hay que realizar siempre un tratamiento individualizado en cada paciente. Actualmente, la terapia inmunosupresora que más se utiliza es la administración de tres agentes: un inhibidor de la calcineurina, un antiproliferativo y esteroides, con o sin inducción con anticuerpos poli o monoclonales.

En la última década, se han producido cambios en la inmunosupresión, con la tendencia de evitar la administración o eliminar los esteroides de la terapia inmunosupresora, utilizar el tacrólimus como anticalcineurínico y usar como antiproliferativo el ácido micofenólico. Ha aumentado también el uso de anticuerpos poli y monoclonales, siendo durante el último año la globulina antitimocítica de conejo y los anticuerpos anti-receptor de IL2, basiliximab y daclizumab los más utilizados.

También se han incorporado los inhibidores de la m-TOR como sirólimus y de manera más reciente el everólimus aumentando aún más las opciones terapéuticas.

La terapia inmunosupresora puede tener efectos secundarios graves como infecciones o enfermedades malignas como leucemia, linfomas, síndrome mielodisplásico o desórdenes linfoproliferativos. Este riesgo se debe más a la intensidad y duración de la inmunosupresión que al efecto de uno u otro agente inmunosupresor.

El equilibrio de la inmunosupresión para evitar el rechazo y disminuir las infecciones, el riesgo de toxicidad de los fármacos y la aparición de enfermedades malignas es un reto en el trasplante de órganos. Monitorizar los niveles de los fármacos es una medida inadecuada para medir la respuesta inmune del trasplante. Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado un ensayo de monitorización inmune (Immunoknow) para evaluar el estado inmunitario de los pacientes trasplantados. Immunoknow es un biomarcador no invasivo que mide la concentración de adenosina trifosfato (ATP) emitida por las células CD4 tras la estimulación celular. Los valores recomendados por la FDA son 225-525 ng/ml de ATP. Valores por debajo de 225 ng/ml se asocian a mayor riesgo de infección, mientras que valores por encima de 525 ng/ml presentan mayor riesgo de rechazo.

En un estudio realizado en el Hospital de Fuzhou desde octubre 2008 a marzo de 2010, se incluyeron 259 pacientes con trasplante renal y éstos fueron divididos en cuatro grupos: estables, infección, rechazo, y altas dosis de corticoides. Para identificar a los pacientes con infección, se utilizó un valor de corte ATP de 238 ng / ml con 100% de especificidad y el valor predictivo positivo y 92,9% de sensibilidad. Para identificar a los pacientes con rechazo, se utilizó un valor de 497 ng / mL con un 91,5% de sensibilidad. En comparación con los niveles de ATP recomendados por la FDA de 225-525 ng/ml, los valores propuestos en este estudio mostraron precisión diagnóstica similar o mejor. (17)

En un metaanálisis de 504 receptores de trasplante de órganos sólidos (corazón, riñón, riñón-páncreas, hígado e intestino delgado) de 10 centros se realizó el ensayo Immunoknow. Las muestras de sangre en los receptores fueron tomadas en diversos momentos tras el trasplante (estable, rechazo, infección). Un receptor que presentara un valor de respuesta inmune de 25 ng/ml de ATP presentaba 12 veces (95% de confianza de 4 a 36) más probabilidades de desarrollar una infección que un receptor con una respuesta inmune mayor. Por el contrario, un receptor con una respuesta inmune de 700 ng/ml de ATP tenía 30 veces (95% de confianza de 8 a 112) más probabilidades de desarrollo de un rechazo agudo celular que un receptor con un valor menor de respuesta inmune. (18)

En un estudio prospectivo realizado en la Penn State Milton S. Hersey Medical Center con pacientes trasplantados de hígado, riñón y páncreas, se valoró el potencial de Immunoknow en pacientes con neoplasia de novo tras el trasplante. Trece pacientes adultos se dividieron en sobreviviente (n = 9) y no sobreviviente (n = 4) después del tratamiento para la neoplasia. Los niveles de tacrolimus e ImmuKnow fueron monitorizados antes, durante, y después del tratamiento. El nivel ImmuKnow en el grupo de los que fallecieron fue significativamente más bajo antes y después del tratamiento de la neoplasia en comparación con el grupo de los que no fallecieron (p = 0,013 y 0,0014, respectivamente). En el grupo de los que sobrevivieron el nivel ImmuKnow se redujo significativamente durante el tratamiento del tumor (p = 0,019), pero se recuperó al nivel inicial después del tratamiento. Sin embargo, en el grupo no-sobreviviente, el nivel ImmuKnow quedó suprimido durante todo el período observado a pesar de una reducción en los niveles de los medicamentos inmunosupresores. El ensayo ImmuKnow puede ser un buen método para evaluar el estado inmunológico de pacientes con neoplasia de novo. El ensayo ImmuKnow puede expresar el grado de inmunosupresión inducida por el tratamiento quimioterápico o de radiación y puede ser una herramienta útil en la optimización de los tiempos de re-introducción de la inmunosupresión después del tratamiento de la neoplasia. (19)

En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Uppsala (Suecia) durante el período febrero 2007 y diciembre de 2009, incluyó 362 pacientes que recibieron trasplante renal, trasplante páncreas-riñón, trasplante renal+ islotes de células pancreáticas, trasplante de hígado y trasplante de hígado-riñón. El objetivo del estudio fue determinar si el ensayo Immuknow además de evaluar los riesgos de infección y rechazo, podría ser utilizado para la detección de mortalidad en pacientes trasplantados. Se incluyeron 1031 ensayos Immuknow. Un total de 111 pacientes tuvieron al menos un Immuknow por debajo de 175 ng/ml de ATP y 251 pacientes tuvieron todos sus ensayos ≥ 175 ng/ml de ATP. Se observó que 16 de los 111 pacientes (14,4%) con ensayo Immuknow < 175 ng/ml habían fallecido, frente a 13 éxitos de los 251 pacientes (5,2%) con Immuknow ≥ 175 ng/ml.

Así que se concluyó que presentaban mayor mortalidad los pacientes con Immuknow < 175 ng/ml. Tampoco hubo en este estudio diferencia en cuanto a la frecuencia de rechazo, por lo que los pacientes con Immuknow < 175 ng/ml de ATP no parecían tener un menor riesgo de rechazo. (20)

D) EVIDENCIAS SOBRE EL USO DE LOS DIFERENTES INMUNOSUPRESORES

1.- ESTEROIDES

- Mecanismo de acción

Los esteroides destacan por tener un potente efecto antiinflamatorio por ejercer sus efectos sobre las células implicadas en el proceso de inflamación monocito-macrófago, linfocitos, basófilos, células endoteliales y fibroblastos, sobre las cuales bloquea la liberación de factores vasoactivos y quimioatrayentes, inhibe la proliferación y reclutamiento celular. Además inhibe la síntesis de prostaglandinas. Su acción inmunosupresora se basa en la supresión de la inmunidad celular mediada por linfocitos T al bloquear las síntesis de interleukina-2 y la activación celular antígeno dependiente.

- Farmacocinética

Los esteroides administrados por vía oral se absorben casi cuantitativamente en menos de 30 minutos. Se dispone también de diversos ésteres hidrosolubles que pueden emplearse por vía intravenosa para alcanzar concentraciones elevadas en un breve espacio de tiempo. Mientras que las sales de hidrocortisona se absorben rápidamente por vía intramuscular, las sales y ésteres de triamcinolona pueden persistir durante 3-6 semanas.

Si bien más del 90% del cortisol plasmático circula unido a proteínas, fundamentalmente a la transcortina, pero también a la albúmina, la mayoría de los esteroides sintéticos tienen una afinidad reducida por la transcortina: de un 50% en el caso de la prednisolona, mientras que metilprednisolona, dexametasona, betametasona y triamcinolona tienen sólo un 1% de afinidad. Así, los esteroides sintéticos (salvo hidrocortisona y prednisolona) circulan en plasma de dos formas, unidos a albúmina (aproximadamente 2/3 del total) y libres (1/3). Sólo la fracción de esteroides que permanece libre, no unida a proteínas, puede entrar en las células para desarrollar sus acciones biológicas. La vida media de los esteroides sintéticos oscila entre 1 hora (prednisolona) y más de 4 horas (dexametasona), aunque existe considerable variación individual. Aquellos pacientes que metabolizan más lentamente los corticoides desarrollan efectos secundarios con mayor frecuencia.

En general, el metabolismo de los esteroides incluye inicialmente un proceso de oxidación o reducción que da lugar a compuestos inactivos, seguido de la hidroxilación de los mismos a nivel hepático y, finalmente, su conjugación con sulfato o glucurónido, dando lugar a ésteres hidrosolubles que se excretan con la orina; la eliminación biliar y fecal es poco importante cuantitativamente.

- Efectos secundarios

El principal problema del uso de los esteroides son los efectos secundarios que producen. Éstos inducen hiperglucemia, sobre esto, desarrollo de diabetes mellitus (DM), aumento del colesterol total y la fracción LDL y síndrome de Cushing. Producen un balance negativo de calcio en el organismo, apareciendo osteoporosis en algunos casos. Son responsables de la necrosis ósea avascular y de la miopatía esteroidea. Provocan o empeoran la hipertensión arterial (HTA) y pueden estar implicados en el desarrollo de cataratas. Así que, debido a este gran número de complicaciones que los esteroides pueden producir, ha hecho que se estudien estrategias inmunosupresores con la posibilidad de no administrar o eliminar de manera progresiva los esteroides.

- Interacciones

Fármacos como fenobarbital, fenitoína, carbamacepina o rifampicina pueden aumentar el metabolismo de los esteroides, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes que reciban ambos tratamientos. Los esteroides pueden potenciar o disminuir el efecto de los anticoagulantes orales, por lo que se recomienda evitar el uso combinado de ambos fármacos. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa que se emplean para el tratamiento de la miastenia gravis si se dan de manera conjunta con los esteroides pueden desencadenar una crisis miasténica aumentando la debilidad muscular. Aumentan el metabolismo y la eliminación de los salicilatos, disminuyendo las concentraciones plasmáticas y sus efectos, por lo cual es necesario aumentar la dosis y vigilar las concentraciones de salicilatos en plasma. También pueden producir retención de sodio y elevar así la presión arterial, justo el efecto contrario que realizan los diuréticos tiazídicos y la furosemida, de este modo en una administración conjunta de estos diuréticos y esteroides se elevaría el riesgo de hipopotasemia, recomendándose los suplementos de potasio y monitorizar sus concentraciones. A dosis altas los esteroides potencian la toxicidad de la ciclosporina, por lo que se deben monitorizar las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Pueden interaccionar reduciendo la concentración plasmática de la isoniazida, en este caso conviene vigilar la disminución del efecto de la isoniazida y el aumento de efecto de los esteroides. (21)

- Estudios

Se realizó un meta-análisis con CsA por Kasiske y cols mostrando que la eliminación de esteroides aumenta el número de rechazos agudos, existiendo un mayor riesgo de pérdida del injerto. (22) En otro meta-análisis que se realizó más recientemente por Pascual y cols con los nuevos inmunosupresores y triple terapia con tacrolimus y micofenolato mofetil, no observándose una peor supervivencia del injerto, aunque sí un mayor riesgo de rechazo agudo. (23) También la eliminación de esteroides se ha analizado en varios estudios multicéntricos randomizados, de forma precoz (menos de 1 semana de tratamiento) (24-25) utilizando como inducción anticuerpos anti-receptor IL2 o de forma tardía (después de 3-6 meses de tratamiento) (26) en regímenes de inmunosupresión con CsA o TAC y MMF.

Durante el seguimiento, que fue muy variable, entre 6 y 24 meses, la supresión de los esteroides no mostró mayor incidencia de rechazo agudo. Si que se demostró una reducción de los niveles de glucemia y lípidos.

También hay estudios con los inhibidores de la mTor comparando dos brazos de inmunosupresión con tacrolimus/micofenolato/basiliximab vs tacrólimus/sirólimus/basiliximab con dos días de esteroides que permitió la ausencia de los mismos a lo largo del seguimiento en el 100% de los pacientes con una baja incidencia de rechazo agudo y una excelente supervivencia del paciente e injerto. (27)

Aunque se necesitan más estudios a largo plazo, parece posible y aconsejable la suspensión de esteroides en pacientes con bajo riesgo inmunológico y factores de riesgo cardiovascular que mantengan tratamiento con inhibidores de la calcineurina y micofenolato mofetil o sirólimus.

2.- ANTIPROLIFERATIVOS

2.1 AZATIOPRINA

- Mecanismo de acción

Análogo de las purinas cuya acción es bloquear la formación de ácidos nucleicos e impide la proliferación de clones de linfocitos T y B, una vez activados por la IL-2. La combinación azatioprina-esteroides (inmunosupresión clásica) fue la que se utilizó desde el comienzo de los sesenta hasta principios de los ochenta. El problema era la gran tasa de rechazo agudo, entre un 70-80% y una pérdida del injerto entre el 12-60% de los casos, sobre todo durante el primer año. Desde la llegada de la Ciclosporina todo cambió disminuyendo el número de rechazos agudos. La triple terapia, Ciclosporina, esteroides y azatioprina, fue el tratamiento más utilizado desde la llegada de la Ciclosporina.

- Farmacocinética

La azatioprina tras la administración oral presenta una buena absorción en tracto gastrointestinal alto. Es metabolizada en el hígado primero a mercaptopurina y luego a otros metabolitos entre los que incluyen ácido 6-tiúrico. Estos metabolitos son eliminados en la orina.

- Efectos secundarios

La administración de azatioprina puede ocasionar mielodepresión (neutropenia y, con menor frecuencia, trombocitopenia) y, a veces, anemia megaloblástica, que no siempre responde al tratamiento con vitamina B₁₂ y ácido fólico. Algunos pacientes presentan toxicidad hepática (colestasis intrahepática) a las pocas semanas de instaurar el tratamiento, que mejora rápidamente tras la reducción o suspensión del fármaco. El alopurinol (inhibidor de la xantina oxidasa), interfiere en la metabolización de la azatioprina, por lo que puede incrementar sus efectos secundarios.

- Interacciones

El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la xantina oxidasa resultando en una reducción de la conversión del ácido 6-tiinosínico biológicamente activo en ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Cuando se administra de forma concomitante el alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol con la 6-mercaptopurina o azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y azatioprina debe ser reducida a un cuarto de la dosis original. Con agentes bloqueantes neuromusculares la azatioprina puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por agentes despolarizantes, tales como la succinilcolina, y reducir el bloqueo producido por agentes no-despolarizantes, tales como la tubocurarina. Hay una considerable variabilidad en la potencia de esta interacción. Se ha informado sobre la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se administró junto a azatioprina. En cuanto a los citostáticos/agentes mielosupresores se debe evitar la administración concomitante de fármacos citostáticos o fármacos de efecto mielosupresor tales como penicilamina. Hay informes clínicos contradictorios sobre interacciones, con el resultado de serias anomalías hematológicas, entre azatioprina y cotrimoxazol. También existe un informe sobre un caso que sugiere que se pueden desarrollar anomalías hematológicas tras la administración concomitante de azatioprina e IECA (inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina), como el captopril. Los pacientes que reciban simultáneamente tratamiento antihipertensivo como IECA y azatioprina deberán ser vigilados por si se produjera mielosupresión. También se ha sugerido que la cimetidina y la indometacina pueden tener efectos mielosupresores, que pueden verse incrementados por la administración concomitante de azatioprina. Existe evidencia in vitro de que los derivados de aminosalicilatos (olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT (tiopurina metiltransferasa), deberían administrarse con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con azatioprina. (28)

2.2 MICOFENOLATO DE MOFETILO

- Mecanismo de acción

Es un inmunosupresor con acción antiproliferativa, derivado sintético del ácido micofenólico dirigido de manera preferente hacia la población de linfocitos T y B. Su acción es la de inhibir la síntesis de las purinas. En la década de los noventa se iniciaron los grandes ensayos clínicos con micofenolato mofetilo, sustituyendo la azatioprina en la triple terapia con ciclosporina y esteroides.

- Farmacocinética

Tras su administración oral se absorbe rápida y completamente. El micofenolato se hidroliza a ácido micofenólico. En plasma se une a proteínas, se metaboliza en el hígado a glucuronato de ácido micofenólico, su único metabolito, que es inactivo y se elimina por orina, preferentemente por excreción tubular.

- Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), que mejoran fraccionando las dosis en tres o cuatro tomas diarias, o bien disminuyéndola. Pueden aparecer alteraciones hematológicas (anemia, leucocitopenia o trombocitopenia), que no suelen ser graves. Las infecciones víricas, sobre todo por citomegalovirus (CMV), son más frecuentes que cuando se utilizan en su lugar inhibidores de mTOR. El micofenolato sódico con recubrimiento entérico es una formulación avanzada del ácido micofenólico, que ha sido desarrollado con la finalidad de reducir los efectos adversos del micofenolato de mofetilo a nivel del tracto gastrointestinal, para evitar de esta manera reducir la dosis o tener que retirar el fármaco. Se han hecho estudios multicéntricos que comparan la eficacia y seguridad del micofenolato sódico con el micofenolato de mofetilo, tanto en pacientes estables en terapia de mantenimiento, como en pacientes de novo en tratamiento de inducción. Estos estudios han mostrado que la eficacia y perfil de seguridad son similares. Sin embargo no se ha demostrado que el micofenolato sódico disminuyera los efectos adversos gastrointestinales, pues los resultados son contradictorios. (29-30)

- Interacciones

Como las concentraciones del glucurónido del micofenolato y de aciclovir aumentan en la insuficiencia renal, existe una potencial competición entre ambos fármacos para la secreción tubular, lo que puede ocasionar un aumento adicional de las concentraciones de ambos fármacos. Aunque no se han observado interacciones farmacocinéticas entre el micofenolato y el ganciclovir, los pacientes con alteraciones renales deben ser vigilados cuidadosamente, dado que pueden incrementarse algunas reacciones adversas (p.ej. la leucopenia) cuando los dos fármacos se administran al mismo tiempo. Como tanto las concentraciones del glucurónido del micofenolato como las del ganciclovir están aumentadas en la insuficiencia renal, existe el riesgo de que ambos fármacos compitan por la secreción tubular, lo que puede incrementar aun más sus concentraciones. La farmacocinética de la ciclosporina no se afecta después de dosis únicas o múltiples del micofenolato. Sin embargo, en un estudio en sujetos receptores de un trasplante de riñón a los que se administraron simultáneamente micofenolato, ciclosporina y prednisona durante seis meses, los niveles plasmáticos de ácido micofenólico casi se duplicaron cuando se suspendió la ciclosporina. Se desconocen las implicaciones clínicas de este hallazgo, pero sería prudente monitorizar las concentraciones plasmáticas de micofenolato al suprimir la ciclosporina de un tratamiento conjunto. La colestiramina y los antiácidos disminuyen la biodisponibilidad del micofenolato; el hidróxido de magnesio/aluminio reduce la AUC (área bajo la curva) del micofenolato en 17%, mientras que la colestiramina lo hace en un 40%. Este descenso de la biodisponibilidad es debido a que la colestiramina secuestra parte del glucurónido del micofenolato de la circulación enterohepática. Por esta razón, puede ocurrir que también se pierda algo del fármaco después de su administración intravenosa. Debe evitarse el uso de agentes que puedan interferir con la absorción del micofenolato (p.ej. el colestipol) o con la circulación enterohepática. El micofenolato mofetilo disminuye la unión de la fenitoína y de la teofilina a las proteínas plasmáticas en un 3% y 8%, respectivamente. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de fenitoína y teofilina en los pacientes tratados con el micofenolato. Los salicilatos pueden reducir el grado de unión a las proteínas del plasma del ácido micofenólico, pudiendo aumentar los niveles plasmáticos de éste, con el riesgo de aumento de los efectos secundarios, en particular a nivel gástrico.

La administración concomitante de micofenolato mofetilo y contraceptivos orales conteniendo etilnil-estradiol y levonorgestrel, desogestrel, o gestodene resultó en una biodisponibilidad equivalente en el caso del etinilestradiol y del 3-cetodesogestrel. Sin embargo, en el caso del levonorgestrel, la biodisponibilidad se redujo en un 15%. Se concluye que el micofenolato puede afectar el efecto anovulatorio de estos contraceptivos. Dado que es conveniente asegurar la contracepción durante el tratamiento con micofenolato, se deberán tomar las medidas adecuadas, aumentando los contraceptivos orales o considerando métodos alternativos. Los alimentos retrasan la absorción del fármaco. Aunque la biodisponibilidad global del ácido micofenólico no es alterada, las concentraciones máximas del fármaco pueden reducirse hasta en un 40%. Por tanto, se recomienda administrar el micofenolato de mofetilo en ayunas. (31)

2.3 AZATIOPRINA VS (versus) MICOFENOLATO DE MOFETILO

Hay dos grandes estudios controlados multicéntricos que comparan la eficacia y seguridad del micofenolato mofetil con la azatioprina combinados con la ciclosporina esteroides a corto plazo y a 3 años. Al año micofenolato mofetilo redujo de manera significativa la incidencia de rechazo agudo respecto a la azatioprina pero la supervivencia del paciente y del injerto fue similar en ambos grupos. A largo plazo los resultados confirmaban los hallazgos encontrados al año. (32-33)

El estudio multicéntrico europeo que comparaba micofenolato mofetilo vs placebo con ciclosporina y esteroides demostró también que el micofenolato mofetilo disminuía significativamente el riesgo de rechazo agudo frente al grupo control. (34)

Los datos del registro americano con un número amplio de casos, han señalado que el micofenolato mofetilo ejerce un efecto protector en cuanto a mayor preservación de la función renal y ofrece una mejora de la supervivencia del injerto y del enfermo respecto de la azatioprina a 1 y 2 años. (35)

González Molina y cols, mostraron que los pacientes con nefropatía crónica del injerto tratados con micofenolato mofetilo tenían tendencia a una estabilización de la función renal con enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal. (36) Esto se volvió a confirmar en los estudios de Nankivell y Chapman que compararon biopsias de pacientes con micofenolato mofetilo vs azatioprina demostrando que el grado de fibrosis intersticial era menor en el grupo de micofenolato mofetilo. (37)

Zhang y cols, han evidenciado que el micofenolato mofetilo está relacionado con una disminución del título de anticuerpos del receptor contra el donante, de esta manera puede inducir una mejora en la supervivencia del injerto al disminuir el riesgo de rechazo agudo humoral. (38) De manera reciente, se hacen determinaciones de los anticuerpos donante específicos (Ac DE) para evaluar la contribución de la respuesta humoral a la nefropatía crónica del injerto ya que existen datos que sugieren que la glomerulopatía del trasplante es una enfermedad mediada por la respuesta humoral.

En resumen, el micofenolato mofetilo ha mostrado una mayor eficacia que la azatriopina en combinación con los anticalcineurínicos, a corto y largo plazo. A pesar que el uso de micofenolato de mofetilo no parece modificar la supervivencia del injerto en el primer año del trasplante, sí parece tener un papel relevante en la supervivencia del injerto a largo plazo, al disminuir de manera significativa las tasas de rechazo agudo.

3.- INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: CICLOSPORINA Y TACROLIMUS

- Mecanismo de acción

Estos dos inhibidores de la calcineurina, tienen un mecanismo de acción común y un perfil de seguridad similar. Su mecanismo de acción se basa fundamentalmente, en inhibir la activación de las células T-CD4 en respuesta a estímulos antigénicos. Se utilizan en inmunosupresión primaria y de mantenimiento, ajustando en cada caso y momento los niveles plasmáticos, para conseguir el efecto inmunosupresor adecuado en cada etapa y evitar la toxicidad asociada al fármaco. En general la ciclosporina y el tacrólimus se han utilizado en el trasplante renal como parte de una terapia de asociación de distintos inmunosupresores. Así que, los inhibidores de la calcineurinas han sido combinados con esteroides, con o sin la asociación de un fármaco antiproliferativo y con o sin utilización de terapia de inducción con anticuerpos depleccionadores o no depleccionadores de linfocitos.

- Farmacocinética

La ciclosporina A se puede administrar por vía oral o intravenosa. La solución clásica tenía escasa solubilidad en agua y requería la presencia de bilis para su absorción en el tubo digestivo. La nueva formulación (Neoral[®]) en microemulsión facilita la dispersión de las moléculas lipofílicas en el intestino, con lo que mejora la absorción, independientemente de la presencia de bilis y/o alimentos. Los niveles sanguíneos más elevados se obtienen 3-4 horas después de la ingesta. El fármaco se distribuye rápidamente por los órganos vascularizados y se acumula en el tejido adiposo. Se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450 III-A.

El tacrolimus se absorbe en el tracto digestivo alto, independientemente del flujo biliar. La concentración máxima se alcanza en 1,5-2 horas. Los alimentos interfieren con la absorción, por lo cual debe tomarse con el estómago vacío, 1 hora antes o 2-3 horas después de las comidas. Existe una buena correlación entre el área bajo la curva y los niveles valle predosis, por lo que la determinación de éstos parece un buen método para monitorizar las concentraciones del fármaco. Se metaboliza en el hígado, a través del sistema enzimático citocromo P450 IIIA, y se elimina por la bilis.

De forma similar a lo que ocurre con la ciclosporina A, numerosos fármacos interfieren en su metabolización hepática a través de inhibición o inducción enzimática del citocromo P450 IIIA. Existen dos formulaciones: la clásica, que requiere de su administración cada 12 horas, y la más reciente, administrada una vez al día.

- Efectos secundarios

Los efectos adversos de ciclosporina y tacrolimus son compartidos la mayoría de ellos, aunque existen diferencias importantes, lo cual llama la atención teniendo en cuenta que tienen un mecanismo de acción común. Estos efectos la mayor parte dependen de la dosis y son reversibles disminuyendo la dosis y en casos extremos y graves suspendiendo el fármaco. Hay efectos adversos que pueden controlarse con la conversión de ciclosporina a tacrolimus y viceversa.

Los dos fármacos pueden producir nefrotoxicidad, pero existe cada vez más evidencia de que tacrolimus es menos nefrotóxico que ciclosporina. Hay estudios comparativos de tacrolimus frente a ciclosporina que han demostrado una mejor función renal a largo plazo en los pacientes tratados con tacrolimus (39-40), así como la existencia de menos cambios fibróticos y una expresión disminuida de TGF- β . Pero hay que destacar que las diferencias en la histología y la función renal entre los trasplantados renales tratados con tacrolimus y ciclosporina podría ser consecuencia de diferencias en el grado de protección inmunológica, más que de una diferencia en el efecto nefrotóxico de ambos fármacos. Así que para poder comparar la nefrotoxicidad de ambos fármacos, hay un estudio desde el punto de vista hemodinámico que fue realizado por el grupo de Nankivell BJ (41), donde se pudo observar que el flujo plasmático renal se reducía durante el tratamiento con ciclosporina pero no durante el tratamiento con tacrolimus.

Son numerosas y variadas las manifestaciones de la neurotoxicidad inducidas por anticalcineurínicos. Los síntomas más frecuentes son el temblor, insomnio, agitación, cefalea y parestesias, siendo los dos primeros síntomas más frecuentes con tacrolimus que con ciclosporina. Hay cuadros de toxicidad graves, aunque muy poco frecuentes que suelen depender de altas concentraciones de anticalcineurínicos, como son convulsiones, afasia motora, coma y delirium. La presencia de convulsiones es debido al cuadro de encefalopatía tóxica que es muy infrecuente y completamente reversible al suspender los anticalcineurínicos.

Tras el trasplante renal la hipertensión arterial está presente entre un 67% y un 90% de los pacientes que reciben terapia con ciclosporina frente a un 45-55% de los pacientes trasplantados renales en la era preciclosporina. La HTA que se relaciona con el uso de ciclosporina se basa en la capacidad que tiene el fármaco para inducir una vasoconstricción sistémica y renal, mecanismos compartidos posiblemente con tacrolimus. Sin embargo, hay cada vez una mayor certeza de que el tacrolimus presenta un efecto hipertensivo menor que ciclosporina. Se realizó un ensayo clínico americano que comparaba durante 5 años tacrolimus frente a ciclosporina, donde se describió que el porcentaje de pacientes con medicación antihipertensiva fue mucho menor en los pacientes tratados con tacrolimus que entre los tratados con ciclosporina. (42)

La ciclosporina produce una reducción en el catabolismo de las partículas LDL por parte de las células hepáticas, aumentando de esta manera los niveles de colesterol c-LDL. También se ha visto que en estudios comparativos de tacrolimus vs ciclosporina, los pacientes tratados con tacrolimus precisan de un uso menos frecuente de terapia hipolipemiente. (43) Hay diferentes estudios de conversión de ciclosporina frente a tacrolimus que apoyan la existencia de un mejor perfil lipídico entre los pacientes que reciben tratamiento con tacrolimus sobre todo con disminución de los niveles de colesterol total y de c-LDL sin provocar cambios significativos en los niveles de triglicéridos ni en los de c-HDL. (44)

El tratamiento con ciclosporina se ha relacionado con el desarrollo de diabetes mellitus postrasplante (DMPT) en distintos estudios, (45) efecto que parece depender de una alteración en la función secretora de las células β . En los ensayos clínicos iniciales que comparaban tacrolimus y ciclosporina se evidencia una mayor incidencia de diabetes mellitus postrasplante en los pacientes tratados con tacrolimus. (46-47)

Es importante destacar, que muchos de los casos de DMPT inducidos por tacrolimus y ciclosporina son reversibles después de reducir la dosis y exposición de los inhibidores de la calcineurina y reducir o eliminar los esteroides concomitantes. Hay un estudio comparativo americano que demostró que muchos casos de DMPT descritos durante el primer año del trasplante dejaron de requerir insulina en su seguimiento a largo plazo. (42)

Hay un estudio europeo comparativo de tacrolimus frente a ciclosporina en combinación con esteroides y azatioprina, Kramer BK et al, donde se evaluó la graduación de riesgo de Framingham a los 6 meses después del trasplante renal, observando que el grupo tratado con tacrolimus presentaba un riesgo cardiovascular menor que el grupo de ciclosporina, alcanzando significación estadística entre los pacientes varones. (48) Hay otro estudio, donde se confirmó de nuevo que los pacientes en los que había habido una conversión de ciclosporina a tacrolimus el riesgo de Framingham disminuyó significativamente, manteniendo este descenso durante 2 años. (49)

El tratamiento crónico con fármacos inhibidores de la calcineurina se asocia con frecuencia con efectos cosméticos, de especial relevancia, por su implicación en el incumplimiento terapéutico. La ciclosporina induce hiperplasia gingival e hirsutismo, mientras que el tacrolimus puede producir alopecia. La mayoría de ellos se resuelven cuando se retira el fármaco.

- Interacciones

Hay fármacos que interfieren en el metabolismo de ciclosporina y tacrolimus al ser metabolizados a través del sistema enzimático citocromo P450 III-A, aquellos que disminuyen sus niveles son carbamazepina, cotrimoxazol, fenobarbital, fenitoína, isoniazida, metropolol y rapamicina. Por el contrario los fármacos que incrementan sus niveles son bromocriptina, cimetidina, danazol, diltiazem, eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nicardipina, tobramicina, vancomicina, verapamilo, por lo que si estos fármacos se administran de manera conjunta requiere una monitorización de los niveles de anticalcineurínicos. También hay fármacos que potencian su nefrotoxicidad como anfotericina, gentamicina, melfalán, cotrimoxazol y vancomicina.

- Estudios

En cuanto a qué utilizar, si ciclosporina o tacrolimus para el tratamiento de inducción y de mantenimiento en el trasplante renal ha sido objeto de debate en los últimos años. Hay dos grandes estudios comparativos de ciclosporina no-microemulsión frente a tacrolimus que se hicieron en Europa y EE.UU. (46-47) Se trataba de dos ensayos clínicos multicéntricos, que comparaban la eficacia y seguridad a 1 año de una terapia basada en tacrolimus frente a ciclosporina, ambos en combinación con corticoides y azatioprina. En los dos estudios se demostró la superioridad de tacrolimus frente a la ciclosporina con una tasa significativamente menor de rechazo agudo y de rechazo agudo corticorresistente. Se confirmaron estos resultados en un estudio prospectivo y aleatorizado realizado por el grupo de Cardiff. (50)

La nueva monitorización de la concentración plasmática de ciclosporina mediante niveles de ciclosporina a las 2 horas tras la administración ha supuesto una etapa fundamental para poder de esta manera reconocer la sobreexposición de este fármaco, evitando los efectos deletéreos derivados del mismo. Esto ha permitido una mejor función renal y una reducción de la tensión arterial. Se ha demostrado que en pacientes con trasplante renal de novo se consigue una incidencia muy baja de rechazo agudo confirmado con biopsia (11,9%), una buena tolerabilidad renal y un buen perfil de seguridad global. (51)

En un estudio multicéntrico europeo comparativo de tacrolimus frente a ciclosporina en un seguimiento durante 5 años, se ha encontrado una tasa de nefropatía crónica del injerto por biopsia significativamente inferior entre los pacientes tratados con tacrolimus (6,6%) que entre los tratados con ciclosporina (15,3%). (42)

Puesto que está claro que el rechazo agudo es uno de los principales factores implicados en la supervivencia del injerto, ya que predispone al desarrollo de nefropatía crónica del injerto, que es la causa principal de pérdida del injerto a largo plazo. Se ha demostrado que el tacrolimus es superior a la hora de prevenir la aparición de rechazo agudo frente a ciclosporina, pero hay pocos estudios que demuestren que tacrolimus mejora la supervivencia del injerto a largo plazo. Los estudios multicéntricos europeo y americano, vieron que la vida media proyectada del injerto resultó ser superior entre los pacientes tratados con tacrolimus (15,8 y 13,3 años respectivamente) frente a los pacientes que recibieron tratamiento con ciclosporina (10,8 y 11,9 años) aunque no hubo diferencias significativas. (39)

En cuanto a la supervivencia del paciente en los distintos estudios mencionados, la tasa de supervivencia ha sido similar en las distintas comparaciones efectuadas entre pacientes tratados con tacrolimus frente a ciclosporina. Es importante destacar que el seguimiento en todos los estudios ha sido relativamente corto y es preciso realizar seguimientos más largos.

El rechazo agudo subclínico está aún por definir, pero la mayoría de los grupos están de acuerdo en su efecto deletéreo, incluso se ha demostrado su relación con la aparición de lesiones crónicas fibróticas.

Dos importantes series han comparado la incidencia de rechazo agudo subclínico por biopsias de protocolo en pacientes trasplantados renales tratados con tacrolimus frente a ciclosporina, encontrando menor incidencia de dichas lesiones con el tacrolimus, demostrando que dicho fármaco protege inmunológicamente el injerto. (52-53)

4.- INHIBIDORES DE M-TOR: SIROLIMUS Y EVEROLIMUS

Sirolimus es un macrólido producto de la fermentación de un actinomiceto, siendo el primer inhibidor mTOR desarrollado como fármaco inmunosupresor. Everolimus es un derivado de sirolimus, con una sustitución de dos grupos hidroxilo en posición 40, desarrollado para tener una mejor biodisponibilidad. Los dos tienen similares mecanismos de acción y perfil de seguridad.

- Mecanismo de acción

El mecanismo de acción es diferente entre los mTOR y los anticalcineurínicos. Los primeros bloquean la señal de proliferación que proporcionan los factores de crecimiento de las células T e impiden que las células entren en la fase S. Es importante resaltar, que las acciones antiproliferativas de los mTOR no sólo se limitan al sistema inmunitario, sino que también inhiben la proliferación de células mesenquimales, células endoteliales y del músculo liso vascular. Estos efectos antiproliferativos sobre el músculo liso previenen la remodelación vascular, disminuyendo la aterosclerosis y la enfermedad vascular oclusiva, disminuyendo la disfunción progresiva del aloinjerto.

- Efectos secundarios

Su principal ventaja es la ausencia de nefrotoxicidad, aunque se ha descrito proteinuria relevante, especialmente tras su uso tardío en injertos con función deteriorada. En casos de nefrotoxicidad puede ser útil su asociación con micofenolato, tras la suspensión del anticalcineurínico. Una ventaja adicional es la menor tasa de infecciones por citomegalovirus. Sus efectos secundarios más importantes son: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y trombocitopenia, que están en relación con la dosis administrada. En pacientes con función renal ya crónicamente deteriorada y proteinuria es frecuente el empeoramiento de ésta.

- Interacciones

Al presentar metabolismo hepático a través de CYP3A4 se ve afectado por los mismos fármacos que interfieren en el metabolismo de ciclosporina y tacrolimus. A su vez reducen la actividad de CYP3A en 38% y su uso combinado con ciclosporina la reduce en 55%, aumentando la toxicidad renal de los inhibidores de la calcineurina como ciclosporina y tacrolimus. Los antifúngicos azoles (Ketoconazol, Voriconazol, Fluconazol) tiene un efecto potente en cuanto a incrementar la AUC y la concentración máxima de sirolimus y everolimus. Los antagonistas de los canales de calcio tienen un efecto moderado sobre sirolimus y everolimus.

La administración simultánea de sirolimus y ciclosporina produce un aumento significativo de los niveles pico y valle del sirolimus. Además del problema de interacción farmacológica, la combinación ciclosporina-sirolimus aumenta la hipertrigliceridemia, la nefrotoxicidad y el riesgo de síndrome hemolítico urémico. La fórmula modificada de la ciclosporina incrementa la concentración máxima y la AUC de everolimus significativamente, por mecanismos no claros. Aunque sirolimus y tacrolimus tienen un mecanismo de acción diferente, comparten la misma proteína transportadora (FKBP-12). A pesar de esto, los estudios no muestran inhibición competitiva. A diferencia de ciclosporina, la administración conjunta de tacrolimus y sirolimus no altera sus niveles plasmáticos.

- Estudios

Estudios clínicos han demostrado que el sirolimus se puede usar en inmunosupresión de inducción y de mantenimiento. También se ha demostrado que sirolimus puede ser utilizado como terapia inmunosupresora de base o en combinación con ciclosporina o tacrolimus.

En septiembre de 1999 la FDA aprobó la combinación de ciclosporina, sirolimus y corticoides para la profilaxis de rechazo agudo en el trasplante renal. Pero se vio que el filtrado glomerular era peor en los grupos con sirolimus que en los grupos control y en posteriores estudios demostraron que el mantenimiento de esta combinación potenciaba la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Baboolal y cols, comparó la eliminación frente a la minimización de ciclosporina y los resultados a 6 meses sugerían que niveles bajos de ciclosporina no aportaban nada en cuanto a la seguridad anti-rechazo, pero sí empeoraban la función renal. Los resultados a 12 meses de este ensayo mostraron mejor función renal en el grupo de eliminación de ciclosporina a expensas de un aumento de rechazo agudo. (54)

El ensayo de mayor seguimiento de retirada de ciclosporina, (estudio 310) reclutó 525 pacientes inicialmente tratados con ciclosporina, sirolimus y esteroides y aleatorizados a los 3 meses a permanecer en grupo de triple terapia o a suspender la ciclosporina y seguir mantenimiento con sirolimus y esteroides. La variable principal de eficacia era la equivalencia en la supervivencia del injerto entre ambos grupos lo cual se demostró al primer año. (55) El estudio se prolongó a 5 años encontrando desde el momento de la aleatorización, diferencias significativas en la función renal a favor del grupo de suspensión de la CsA. Esta mejor función renal se acompañaba de mejores hallazgos histológicos en la biopsia. (56) A los 4 años de seguimiento, la supervivencia del injerto era estadísticamente superior en el brazo de suspensión de ciclosporina por lo cual una enmienda en el ensayo cerró este brazo. En abril de 2003 Food and Drug Administration incluyó la retirada de la ciclosporina en el registro americano del fármaco. (57)

Al principio se pensó que sirolimus y tacrolimus, que son fármacos estructuralmente similares, serían antagónicos y su combinación inviable, debido a la interacción competitiva con la misma inmunofilina, la FKBP-12. Experiencias iniciales mostraron que la combinación era clínicamente posible, y que tacrolimus, no presentaba interacción farmacocinética con sirolimus lo que permitía una administración simultánea. (58) Esta combinación ofrecía unas tasas de rechazo agudo similares a la combinación con ciclosporina e incluso inferiores al 10%. (59) Pero sí se ha demostrado que la combinación de sirolimus con tacrolimus es más nefrotóxica que la combinación estándar de tacrolimus con micofenolato. Hay un estudio retrospectivo del registro americano de trasplantes que ha encontrado que la supervivencia del injerto es mayor en el esquema tacrolimus más micofenolato que con tacrolimus más sirolimus siendo la tasa de rechazo agudo muy similar entre ambos grupos, sugiriendo un posible efecto nefrotóxico subyacente. (60)

Una revisión reciente ha analizado de manera conjunta los ensayos aleatorizados en los que se procedía a la retirada de inhibidor de la calcineurina de régimen inicial con sirolimus, encontrando que se asocia con una mejoría de la función renal y de la tensión arterial a expensas de un leve incremento del 6% en los rechazos agudos. (61)

La combinación de sirolimus con micofenolato sin anticalcineurínicos, dos agentes antifibróticos, podría lograr una mejor prevención de la nefropatía crónica del injerto. En 1996 se comenzaron los estudios de fase II (207 y 210) que comparaban sirolimus como terapia de base frente a ciclosporina como terapia de base acompañados de esteroides y un antimetabolito (azatioprina en el estudio 207 y micofenolato mofetilo en el 210). Estos estudios demostraron una mejor función renal en el grupo sirolimus y esta diferencia se mantenía en el tiempo. (62)

Sin embargo, hay que resaltar que en ambos estudios la incidencia de rechazo agudo, variable principal, alcanzó en el grupo de sirolimus y azatioprina el 41% de los pacientes y el 27% de los tratados con sirolimus y micofenolato, cifras que aún entonces parecían discretamente elevadas. La inmunosupresión con sirolimus ha demostrado la ausencia de nefrotoxicidad. El efecto potenciador de la nefrotoxicidad inducida por los anticalcineurínicos obliga a usar dosis más bajas de ciclosporina o tacrolimus si se quiere realizar esta asociación, con un efecto inmunosupresor similar a la ciclosporina. (63-64)

El sirolimus se puede utilizar desde el primer momento del trasplante renal o también en la fase estable, normalmente sustituyendo a los anticalcineurínicos.

La conversión se puede utilizar en dos situaciones: una, la de intentar corregir problemas surgidos en el paciente trasplantado o bien en un paciente estable y sin problemas intentar prevenir el daño o la toxicidad producida por los anticalcineurínicos a largo plazo una vez superada la fase inicial de mayor riesgo inmunológico. Hasta la actualidad la primera opción es la que más se utiliza, aunque la segunda empieza a plantearse con mayor impulso. Los beneficios del tratamiento con sirolimus son, eliminar el anticalcineurínico, que evitaría los efectos deletéreos derivados del mismo y por otro los efectos específicos adicionales del sirolimus, sobre todo el efecto antiproliferativo y el efecto antineoplásico demostrado del mismo, que en el caso de los pacientes que desarrollan una neoplasia maligna puede adquirir una gran importancia. Se está empezando a utilizar la conversión a sirolimus, en pacientes con procesos neoplásicos, especialmente el sarcoma de Kaposi, los tumores de piel y los tumores linfoides. (65-67) Han sido descritos efectos beneficiosos de sirolimus en pacientes con trasplante hepático con carcinoma hepatocelular, tanto por la disminución de la recurrencia tumoral como por la remisión de metástasis. (68)

Sobre el momento de realizar la conversión, aún está por determinar. Si la conversión se realiza de manera tardía en pacientes con deterioro progresivo de función renal y lesiones importantes por nefropatía crónica del injerto, los resultados son muy pobres en general e incluso podría producir un efecto perjudicial sobre la proteinuria y sobre la función del injerto. Por ello, hoy día se acepta que en pacientes con una creatinina por encima de 2,5 mg/dl o una proteinuria por encima de 1-1,5 g/día no se debería suspender completamente el anticalcineurínico o habría que tener en cuenta otras opciones terapéuticas.

Las principales indicaciones para realizar la conversión son la aparición de complicaciones producidas por los anticalcineurínicos como son el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto, síntomas de neurotoxicidad grave, síndrome hemolítico urémico, HTA severa y refractaria o la aparición de efectos cosméticos graves.

Con respecto al Everolimus hasta la fecha los estudios que se han realizado son en combinación con ciclosporina y demuestran que la capacidad inmunosupresora de la combinación de ciclosporina a dosis plenas y reducidas con Everolimus tiene tasas bajas de rechazo agudo. (69) También se ha demostrado con everolimus que la asociación con dosis estándar de anticalcineurínicos es nefrotóxica.

5.- ANTICUERPOS MONOCLONALES Y POLICLONALES

Los anticuerpos antilinfocitarios mono o policlonales son productos biológicos dirigidos contra proteínas de superficie de membrana linfocitaria, para bloquear de manera potente y temporal la respuesta inmunológica. Su principal indicación es la de prevenir el rechazo agudo en inmunosupresión de inducción y el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente.

5.1 ANTICUERPOS POLICLONALES

Los anticuerpos policlonales son preparaciones de anticuerpos heterólogos constituidos por inmunoglobulinas purificadas producidos comercialmente a partir del suero hiperinmune de caballos, conejos, corderos o cabras, después de inmunizar a estos animales con células linfocitarias humanas: timocitos, linfoblastos, linfocitos del conducto torácico. Los timocitos son los más usados, tienen una buena cantidad de células T y prácticamente carecen de contaminación con células sanguíneas y tienen escaso estroma. Los linfoblastos están libres de células sanguíneas y estroma, pero tienen la desventaja de ser fundamentalmente linfocitos B. Las dos formulaciones disponibles de anticuerpos policlonales anti-linfocíticos son producidas en caballos (ATGAM) o en conejos (Timoglobulina).

Éstos se ligan a la superficie de los linfocitos T circulantes, bloqueando a los receptores de superficie CD45, e inhibiendo su respuesta proliferativa por interacción o modulación de las moléculas de superficie. Además, pueden unirse al linfocito y destruirlo; esta destrucción puede ser por lisis o por eliminación a través del sistema retículo endotelial. Estos sueros reaccionan también con otros componentes de la sangre tales como las plaquetas, eritrocitos, leucocitos, formando anticuerpos antiplaquetas, antieritrocitos y antileucocitos.

Debido al carácter heterólogo de las globulinas antilinfocitarias pueden inducir anticuerpos neutralizantes, que pueden desencadenar reacciones anafilácticas o enfermedad del suero, así como limitar su eficacia inmunosupresora. La reacción de dichas globulinas con algunos antígenos linfocitarios puede desencadenar activación de estas células con liberación de citocinas, que puede cursar con escalofríos, fiebre y síntomas sistémicos, fundamentalmente con las primeras dosis. Para la prevención de estas reacciones precoces se administran esteroides, antihistamínicos y antitérmicos por vía intravenosa, y la infusión de los anticuerpos policlonales se efectuará a través de un catéter venoso central en no menos de 6 horas. Los efectos secundarios a medio y largo plazo se relacionan con su efecto inmunosupresor. Los anticuerpos policlonales pueden incrementar el riesgo de infecciones (por virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr), y los pacientes pueden beneficiarse de estrategias profilácticas antivíricas. Otras infecciones oportunistas pueden ser debidas a *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, etc., y se relacionan con la inmunosupresión acumulada por el paciente y no solamente con la administración de anticuerpos policlonales.

El tratamiento con globulinas antilinfocitarias, así como una serología negativa para el virus de Epstein-Barr del receptor, se relacionan con el riesgo de desarrollar procesos linfoproliferativos en la población trasplantada renal.

5.2 ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales son producto de la hibridación de esplenocitos de ratones inmunizados con un antígeno determinado (p. ej., células T humanas) con células de estirpe mielomatosas, de comportamiento neoplásico, lo que permite desarrollar de forma ilimitada un clon de células productoras de un anticuerpo específico. El mantenimiento y la expansión de clones celulares proporcionan una fuente inagotable de anticuerpos monoclonales. Su ventaja frente a los policlonales es su pureza y homogeneidad.

Dado el origen murino de los anticuerpos monoclonales, éstos pueden ser reconocidos como proteínas heterólogas por el paciente, lo que le induce al desarrollo de anticuerpos antimurinos neutralizantes. Estos anticuerpos pueden reducir la eficacia de tratamientos prolongados o disminuir la eficacia de sucesivos ciclos de tratamiento. Para obviar estos problemas, la ingeniería genética ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados, en los que una porción creciente de la fracción variable del anticuerpo es de origen humano, con lo que se evita la formación de anticuerpos antimurinos.

5.2.1 OKT3

OKT3 fue el primer anticuerpo monoclonal (frente a células CD3) utilizado con éxito. Su perfil de efectos adversos hace que se utilice poco en la actualidad.

5.2.2 BASILIXIMAB

Basiliximab es un anticuerpo quimérico de origen murino que está formado por IgG_{1κ} dirigida contra la cadena α del receptor de IL-2. Está indicado como pauta de inducción para la prevención del rechazo del injerto. No induce la aparición de anticuerpos neutralizantes y es bien tolerado. Previene la expansión clonal del linfocito T, y es menos eficaz en la prevención de dicha respuesta en las células memoria. En consecuencia, su uso estaría indicado en pacientes con riesgo inmunológico estándar o bajo, sin sensibilización HLA o con baja tasa de anticuerpos. Se administran dos dosis de 20 mg por vía intravenosa los días 0 y 4 después del trasplante, lo que permite saturar el receptor de la IL-2 durante 30-45 días. Aunque su potencia de prevención de rechazo agudo es menor que la obtenida con anticuerpos policlonales, se asocian a menos efectos secundarios y similar supervivencia de injerto o paciente.

5.2.3 RITUXIMAB

Rituximab 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 trasplante renal 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/m², 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.

5.2.4 ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab 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. Aunque no está aprobado para su uso en el paciente trasplantado, en Estados Unidos y Europa se ha utilizado en regímenes pretendidamente tolerogénicos, entre otros asociado a sirolimus, y se ha acompañado de una elevada incidencia de rechazo agudo humoral. Los efectos secundarios incluyen reacciones de primera dosis, menos graves que las debidas a OKT3, así como anemia, leucopenia y pancitopenia. Su lugar en la inmunosupresión del paciente trasplantado renal debe venir dada por estudios aleatorizados que demuestren sus posibles ventajas frente a los tratamientos actualmente establecidos.

5.3 ANTICUERPOS POLICLONALES VERSUS ANTICUERPOS MONOCLONALES

En 1992 la mayoría de los trasplantes renales (91%) no recibían terapia de inducción con anticuerpos antilinfocíticos. Desde 1992 a 2001 su uso se ha ido aumetando gradualmente y en el 2001, cerca del 60% de los receptores recibieron alguna preparación antilinfocítica. El OKT 3 fue el agente inmunosupresor predominante utilizado desde 1995 y después se potenció la utilización de ATGAM. En 1998 fueron introducidos los anticuerpos antagonistas del receptor de IL-2 (Basiliximab y Daclizumab). La globulina antitimocítica de conejo, laTimoglobulina fue introducida en 1999.

En el año 2003 se realizó un ensayo clínico multicéntrico randomizado prospectivo valorando la seguridad y eficacia de la timoglobulina vs basiliximab en pacientes con alto riesgo inmunológico o con riesgo de desarrollar retraso en la función del injerto. Los pacientes en ambos brazos recibieron esteroides, CsA y MMF. Lo que se demostró es que al año de seguimiento, los pacientes que recibieron timoglobulina presentaron menos rechazo agudo y menos pérdida del injerto, aunque la función renal resultó ser equiparable en ambos grupos. (70) Knight FJ et al realizaron un estudio retrospectivo comparando Basiliximab vs Timoglobulina en pacientes con elevado riesgo de retraso en la función renal y se observó una incidencia estadísticamente significativa más alta de rechazo agudo en pacientes que recibieron basiliximab. También se vio que la función renal a los 3,6 y 12 meses era peor en el grupo tratado con Basiliximab. (71)

La eficacia de basiliximab vs timoglobulina también fue evaluada en pacientes de bajo riesgo inmunológico. Se realizó un estudio de un año de seguimiento con 105 pacientes. Ambas terapias de inducción resultaron ser similares tanto en la incidencia de rechazo agudo como en la supervivencia del paciente. Sin embargo, los pacientes que recibieron timoglobulina tuvieron más incidencia de efectos adversos, entre los que destacaban el desarrollo de leucopenia e infección por citomegalovirus. (72)

5.4 RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ANTICUERPOS POLICLONALES Y MONOCLONALES

No existe un consenso para establecer el tratamiento de inducción inmunosupresora en el trasplante renal, pero hay recomendaciones de estrategias terapéuticas en función del perfil clínico e inmunológico del donante y receptor. Así que en los pacientes de alto riesgo inmunológico, como son la población pediátrica, los pacientes de raza afro americana, la población hipersensibilizada con anticuerpos anti-HLA, los retrasplantes (principalmente con pérdida del injerto previo en el primer año) y en los trasplantes renopancreáticos, la globulina antitimocítica ha demostrado mayor eficacia respecto a los anti-IL 2R en la prevención de rechazo agudo.

El empleo de donantes subóptimos es cada vez más extendido. En este término se incluyen los trasplantes de donantes que presentan factores de riesgo para el desarrollo de retraso en la función inicial del injerto (RFI): edad avanzada del donante, tiempo de isquemia fría (TIF) prolongado, donantes en asistolia y donantes con insuficiencia renal aguda previa. El retraso en la función renal es un factor que predispone al rechazo agudo precoz y la asociación de estos dos factores es un factor de peor pronóstico para la supervivencia del injerto. Por lo tanto, la inmunosupresión en donantes subóptimos debe evitar en lo posible el uso de agentes nefrotóxicos y de manera paralela ofrecer una acción inmunosupresora potente. Así que el uso de anticuerpos antilinfocitarios monoclonales o policlonales es una de las terapias principales para evitar el rechazo agudo y disminuir la incidencia de retraso en la función inicial del injerto.

6.- NUEVOS INMUNOSUPRESORES: BELATACEPT Y JAK-3.

Belatacept es una proteína de fusión de segunda generación (CTLA4)-Ig. Bloquea la señal de coestimulación uniéndose a los antígenos CD80 y CD86 de las células presentadoras, promoviendo así anergia y apoptosis de células T. Su eficacia es similar a la de la ciclosporina A, pero con un perfil de toxicidad más favorable. Una pauta de intensidad y dosis moderadas sería: 10 mg/kg por vía intravenosa los días 1, 5 y 14 postrasplante renal, y posteriormente cada 4 semanas de forma indefinida. La necesidad de la vía parenteral y un leve aumento en el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa en receptores con serología negativa pretrasplante al virus de Epstein-Barr podrían limitar parcialmente su uso.

Para evitar los anticalcineurínicos se desarrolla actualmente el inhibidor de Janus cinasa CP-690.550 (JAK-3), que se ensaya administrado por vía oral con basiliximab, micofenolato y esteroides. Los resultados iniciales sugieren que su administración conjunta con micofenolato comporta una inmunosupresión excesiva, con aumento de las infecciones por virus BK y citomegalovirus. (73-75)

7.- PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN

El tratamiento inmunosupresor del trasplante renal ha evolucionado en los últimos años. Se han incluido nuevos fármacos inmunosupresores haciendo posible la individualización del tratamiento. La terapia inmunosupresora ideal iría dirigida a prevenir el rechazo agudo y prolongar la supervivencia a largo plazo, disminuyendo en lo posible la aparición de efectos adversos. Las necesidades de inmunosupresión son diferentes en el postrasplante inmediato que a lo largo de la evolución, por ello hay que definir un tratamiento de inducción y un tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Durante el periodo de inducción hay mayor riesgo de rechazo agudo, por lo cual hay que ser más agresivo en el tratamiento inmunosupresor que debe ser más potente. Después, durante el seguimiento el riesgo de rechazo agudo aunque no desaparece nunca, va disminuyendo mientras que emergen nuevos factores de riesgo para el paciente, como son el desarrollo de nefropatía crónica del injerto, la morbimortalidad cardiovascular o la aparición de neoplasias. Por ello, hay que adaptar e individualizar el tratamiento inmunosupresor a las características del paciente y evolución del trasplante.

7.1 TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

En esta fase de mayor actividad y respuesta inmunológica el tratamiento inmunosupresor debe ser más intenso y potente. Para ello la combinación de fármacos inmunosupresores es crucial, pudiendo usar en los casos de mayor riesgo inmunológico cuádruples terapias utilizando tratamiento de inducción con anticuerpos poli o monoclonales. En general la inmunosupresión recomendada para un receptor estándar (aquél que no presenta un riesgo inmunológico alto o un riesgo aumentado de retraso en la función del injerto) se basa en una triple terapia con esteroides, un inhibidor de la calcineurina y un antiproliferativo (MMF o mTOR). La elección del inhibidor de la calcineurina debe hacerse de forma individualizada y dependerá de las características del paciente, pero en la actualidad es más frecuente la utilización de tacrolimus.

Dicho planteamiento viene dado porque tacrolimus presenta menor tasa de rechazo agudo grave, brinda un perfil cardiovascular más favorable y produce menos efectos cosméticos. No obstante, en los pacientes mayores y con riesgo de presentar diabetes mellitus postrasplante podría estar indicada la CsA como tratamiento de primera elección. Un planteamiento similar nos haremos con los antiproliferativos, así la elección entre micofenolato o mTOR estará también en función de las características clínicas del paciente y del futuro plan de inmunosupresión de mantenimiento.

Las terapias de inducción con anticuerpos poli o monoclonales no solo se deben restringir a pacientes con elevado riesgo inmunológico; pacientes hipersensibilizados, segundos o terceros trasplantes o trasplante combinado páncreas-riñón, también podría valorarse su uso en los casos con riesgo de retraso en la función inicial del injerto como son los donantes añosos, donantes con fracaso renal agudo o donantes en parada cardíaca, con la idea de utilizar pautas con bajas dosis de calcineurínicos o pautas libres de estos combinando MMF y Sirolimus.

La población portadora del virus de la hepatitis C (VHC) que recibe un trasplante renal es especialmente sensible a la inmunosupresión. En ella la individualización de la IS es especialmente importante. La infección por el VHC está asociada a mayor morbimortalidad postrasplante especialmente si existe replicación activa. No existen suficientes evidencias clínicas sobre cuál debe ser el tratamiento inmunosupresor más idóneo.

Datos muy recientes indican que la Ciclosporina tiene un efecto *in vitro* inhibitor de la replicación de VHC que no se ha observado con el tacrolimus y que es independiente de su actividad inmunosupresora. (76)

7.2 TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

El objetivo es conseguir alcanzar a largo plazo la máxima supervivencia del injerto y minimizar los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor e intentar de esta manera mejorar la calidad de vida del paciente. Los esfuerzos se dirigen a evitar en lo posible la aparición y progresión de la nefropatía crónica del injerto, a minimizar la morbilidad y mortalidad cardiovascular y a disminuir el riesgo de desarrollo de neoplasias. Se debería conseguir un balance entre ser lo menos agresivo posible y tener un buen perfil de seguridad aunque a veces es difícil conseguirlo.

Durante la evolución del trasplante renal se deberían suprimir o minimizar fármacos inmunosupresores que tengan un efecto negativo sobre la supervivencia a largo plazo, condicionando el futuro del trasplante y la supervivencia del paciente. Las modificaciones del tratamiento inmunosupresor se deben realizar de forma prudente, lenta y progresiva, sopesando los riesgos y beneficios en cada paciente. El primer paso debería estar dirigido a plantear la supresión a medio plazo del tratamiento esteroideo, especialmente en la población pediátrica y en pacientes seleccionados (bajo riesgo inmunológico) con triple terapia, utilizando fundamentalmente un anticalcineurínico más micofenolato. La ventaja de esta estrategia es eliminar los posibles efectos adversos derivados de los esteroides, principalmente la aparición de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes y la dislipemia. En un segundo lugar se debería valorar la minimización o incluso la posibilidad de suspender los anticalcineurínicos. Esta comprobada la eficacia inmunosupresora de los fármacos anticalcineurínicos, pero estos contribuyen paradójicamente a la pérdida de los injertos a largo plazo por sus efectos nefrotóxicos. Además de ser un problema en el campo del trasplante renal últimamente se está reconociendo que receptores de trasplante de otros órganos sólidos, también presentan una preocupante incidencia de disfunción renal en relación con la administración de estos fármacos. En tercer lugar se puede efectuar conversión a los anti-mTOR, ya que es posible que el empleo aislado de estos fármacos, sin la inclusión de anticalcineurínicos, puede ser una buena opción para minimizar la nefrotoxicidad o las lesiones propias de NCI.

Así que, probablemente el objetivo final en el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, en la mayoría de los pacientes debería ser la biterapia con dosis bajas de ambos fármacos inmunosupresores o en pacientes muy seleccionados (perfil de riesgo inmunológico bajo, función renal inmediata, no rechazos agudos, función renal adecuada y proteinuria negativa) plantear la monoterapia. Siempre hay que tener en mente que el fármaco inmunosupresor ideal en la terapia de mantenimiento debe ser eficaz, seguro, no provocar nefrotoxicidad y no inducir o potenciar factores de riesgo cardiovasculares ni neoplasias. (6,77)

E) FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO A CORTO PLAZO

Los tres primeros meses que corresponden al postrasplante inmediato pueden condicionar la evolución del injerto, no sólo a corto plazo, sino también a medio y largo plazo. El paciente se encuentra expuesto a complicaciones derivadas de la cirugía, de la posible disfunción del injerto y de las mayores dosis recibidas de inmunosupresión.

1.- NECROSIS TUBULAR AGUDA (NTA)

La necrosis tubular aguda (NTA) es definida en la mayoría de los estudios por la necesidad de diálisis que precisan los pacientes desde las primeras 48-72 horas tras el trasplante. Es la principal causa de retraso en la función inicial del injerto, utilizándose ambos términos de manera indistinta para referirse al paciente con fracaso de la función renal en el postoperatorio inmediato, una vez que se ha descartado causa prerrenal como hipotensión arterial, deshidratación o sangrado, causa postrenal como la presencia de algún obstáculo al flujo urinario o compromiso de la perfusión del injerto renal por trombosis arterial o venosa. Son pacientes que de manera precoz presentan oligoanuria, aunque hay ocasiones que mantienen diuresis a expensas de un tratamiento diurético intenso o debido a la diuresis residual de los riñones propios. El mejor tratamiento de la NTA es la prevención y consiste en incidir sobre todos los posibles factores de riesgo, fundamentalmente las condiciones del donante y acortar los tiempos de isquemia fría sobre todo en pacientes añosos.

La necrosis tubular aguda es un problema importante en la evolución del postrasplante inmediato, periodo en el que puede condicionar diversos problemas clínicos: modificaciones en la inmunosupresión, y aumento de la estancia media, de los costes y de la incidencia de rechazo agudo. Su influencia en la supervivencia del injerto es más controvertida. (78)

A pesar de los avances técnicos y de inmunosupresión que se han producido en las dos últimas décadas en el campo del trasplante renal, la incidencia de necrosis tubular aguda no está disminuyendo.

En los estudios publicados en el metanálisis de Yarlagadda et al. aparece en el 32,8% en los que se publicaron antes de 1999 y en el 34,3% en los posteriores a esa fecha. En el estudio multicéntrico español sobre complicaciones quirúrgicas postrasplante, fue del 37,4% en los trasplantes que se hicieron en el año 2004. Este estudio mostró, además, que la necrosis tubular aguda se asociaba con complicaciones de herida quirúrgica y con pérdida de injerto a corto plazo. (79) En España esta elevada incidencia de necrosis tubular aguda puede estar condicionada por el aumento progresivo en la edad de los donantes. (80) Son muchos los factores relacionados con la necrosis tubular aguda:

1.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL DONANTE

1.1.1.- Tipo de donante.

Es una complicación que de manera típica afecta a trasplantes efectuados con riñón procedente de donante cadáver. La incidencia no suele ser inferior a un 20-30% y puede llegar a ser del 50% o incluso más en trasplantes efectuados con injertos procedentes de donantes de edad avanzada o subóptimos. El riesgo de NTA está aumentado en los riñones de donante fallecido de accidente cerebrovascular o con antecedentes de hipertensión arterial o diabetes mellitus, en donantes con estancias prologadas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en los donantes a corazón parado. Sin embargo, en los trasplantes de donante vivo, dichos porcentajes no superan el 5% debido fundamentalmente a la estabilidad hemodinámica, la ausencia de procesos intercurrentes, una cirugía programada y un tiempo de isquemia fría corto. Sin embargo, los donantes de cadáver estarían expuestos de manera frecuente a una hemodinámica inestable relacionada con los cambios derivados de la muerte cerebral, así como por las maniobras diuréticas de prevención o tratamiento del edema cerebral.

1.1.2.- Edad del donante.

La función retrasada del injerto se da sobre todo en riñones “añosos”. Esto es más evidente si se asocian otros factores, frecuentes en este tipo de donantes, como la HTA, la DM o la arterioesclerosis. Además estos riñones añosos son más sensibles a la isquemia-reperusión y a otros daños como la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos o al derivado de un tiempo de isquemia fría prolongado.

1.1.3.- Causa de muerte del donante.

Existe una elevada incidencia de función retrasada del injerto en los trasplantes efectuados con injertos procedentes de donante a corazón parado, con una frecuencia superior al 80%. Este hecho parece deberse a una prolongada isquemia caliente.

1.2.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA CIRUGÍA

Las maniobras de extracción renal, cirugía de banco y cirugía del trasplante, contribuyen al daño renal y al riesgo de presentar función retrasada del injerto.

1.3.- FACTORES DEPENDIENTES DEL RECEPTOR

Las características del receptor, tales como la obesidad, antecedentes de cirugía pélvica o arterioesclerosis ilíaca, puede prolongar los tiempos de sutura y contribuir al daño isquémico renal. También el balance hidrosalino con el cual el paciente acude a quirófano, condicionado en ocasiones por la indicación de hemodiálisis previa al trasplante, así como el mantenido durante el acto operatorio, puede comprometer la adecuada perfusión renal tras el despinzamiento vascular y su recuperación funcional. Parece ser que los pacientes sometidos a hemodiálisis periódica presentan una mayor incidencia de función retrasada del injerto que los pacientes que se encuentran en diálisis peritoneal, probablemente relacionado con una mayor estabilidad hemodinámica en los pacientes en diálisis peritoneal.

En el postoperatorio inmediato resulta imprescindible mantener una adecuada hemodinámica con la ayuda de la monitorización de la presión venosa central, adecuando los aportes de líquidos parenterales según las características del paciente y su respuesta diurética. Tras la cirugía hay que corregir la hipotermia y asegurar una buena oxigenación del paciente.

2.- CAUSAS PRERRENALES

Antes de establecer el diagnóstico de NTA, se deben corregir todas las causas prerrenales que el clínico pueda detectar. En este sentido, hay que asegurar una correcta hidratación del paciente, sobre todo, si se han constatado hemorragias durante el acto quirúrgico y debe descartarse la existencia de fracaso ventricular izquierdo. Asimismo, debemos asegurarnos de que no se está produciendo nefrotoxicidad por los anticalcineurínicos, controlando los niveles y vigilando el patrón de sodio urinario. Es importante realizar una prevención durante la cirugía.

3.- RECHAZO HIPERAGUDO/AGUDO ACELERADO

El rechazo hiperagudo puede ocurrir durante o inmediatamente después del trasplante renal, mejor dicho, después de la revascularización del injerto, generalmente, en las primeras 48 horas postrasplante. El órgano trasplantado aparece edematoso, de color cianótico y con un moteado rojizo, a la vez que cesa la función del mismo, siendo necesaria la extirpación del injerto. Histológicamente, se caracteriza por trombosis intravascular iniciada por los anticuerpos citotóxicos preformados dirigidos contra los antígenos del donante expresados en el endotelio. Con las nuevas técnicas del Crossmatch, la incidencia del rechazo sobreagudo ha disminuido claramente, aunque todavía ocurre en el 0,1-1% de los trasplantes renales.

El rechazo agudo acelerado tiene características patogénicas similares al hiperagudo, pero aparece, generalmente, en la primera semana postrasplante. Los pacientes suelen estar en oligoanuria y a menudo presentan fiebre, dolor en la zona del injerto, que puede estar aumentado de tamaño y duro. Los datos de laboratorio son coagulación intravascular y la gammagrafía renal indica poca o nula captación del isótopo. Ante esta situación, la exploración quirúrgica es obligatoria, siendo necesaria, en la mayoría de los casos, la trasplantectomía. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de trombosis intravascular, proliferación e hinchazón del endotelio y necrosis fibrinoide. El diagnóstico diferencial de este cuadro incluye síndrome hemolítico recurrente o inducido por ciclosporina, más que trombosis arterial o venosa que aparecen, generalmente, de forma silente y los cambios patológicos son distintos.

4.- RECHAZO AGUDO

En el momento actual, el rechazo agudo es la segunda causa de pérdida del injerto en el primer año postrasplante, únicamente superada por las causas vasculares (trombosis arterial y/o venosa). Además, es importante destacar que el rechazo agudo está considerado como el principal factor predictivo del desarrollo de rechazo crónico/nefropatía crónica del injerto. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de rechazo agudo son: título alto de anticuerpos citotóxicos, retrasplantes, incompatibilidad HLA-DR, NTA prolongada, trasplante de cadáver frente a trasplante de vivo y edad del paciente.

En la era de la azatioprina, la tasa de rechazo agudo era del 80%. Con la introducción de la terapia con Ciclosporina, la incidencia de rechazo agudo disminuyó espectacularmente hasta el 40%. En la nueva era inmunosupresora con la incorporación de tacrólimus, micofenolato mofetil, sirólimus, los anticuerpos monoclonales anti-receptor IL-2 y belatacept, la tasa de rechazo agudo ha disminuido claramente oscilando entre el 15 y 25% en el primer año postrasplante. En los años posteriores, la incidencia de rechazo agudo es de alrededor de 1-2%.

Constituye el paradigma de la disfunción renal precoz que aparece tras un período de varios días de recuperación progresiva de la función renal en el postrasplante inmediato. Ocurre, generalmente, entre la primera y la duodécima semana postrasplante, aunque puede aparecer después de meses e incluso años. En este sentido, se denomina rechazo agudo tardío cuando aparece después del tercer mes postrasplante.

El diagnóstico es más sencillo cuando existe función renal del injerto que cuando el paciente está en necrosis tubular aguda. En este caso, es necesario realizar estudios ecográficos e isotópicos frecuentemente, así como biopsia renal si no mejora la función renal para descartar rechazo injertado sobre una NTA. (6,77)

5.- COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DEL TRASPLANTE RENAL

Las complicaciones quirúrgicas son responsables de una alta morbimortalidad, aunque con el perfeccionamiento de la técnica y los avances en la inmunosupresión han descendido considerablemente. Las causas que han contribuido al descenso de las complicaciones quirúrgicas son:

- La introducción de la ciclosporina y con ella la disminución de la dosis de corticoides en los años 80 coinciden con una disminución importante de las complicaciones de la vía urinaria. (81)
- El perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas ha hecho que disminuyan las complicaciones y también, la mejor resolución de las mismas ha disminuido la morbimortalidad.

5.1.- DEL PARÉNQUIMA

5.1.1.- Rotura espontánea del riñón trasplantado

La incidencia se estima entre un 0,4% y un 12,1% con una media de un 3,4%. La patogenia es aún muy discutida, siendo el factor principal la existencia de un edema renal secundario a la isquemia renal originada por las crisis agudas de rechazo. Otros factores que se han relacionado serían la presencia de una necrosis tubular aguda, obstrucción ureteral, isquemia renal, tratamiento con heparina, ligadura completa de los linfáticos, trombosis venosa, utilización de diuréticos, tiempos de isquemia y métodos de conservación.

La rotura espontánea ocurre con mayor frecuencia en los primeros 15 días postrasplante. La clínica incluye la presencia de oliguria, dolor e inflamación de la herida, fiebre, y en ocasiones hemorragia por la incisión y hematuria. El diagnóstico se sospecha por la clínica y se confirma al realizar una ecografía, en la que se suele ver un hematoma perirrenal importante y una brecha en el parénquima.

En la mitad de los casos es preciso realizar una nefrectomía, pudiendo realizarse tratamiento conservador mediante la aplicación de puntos en el parénquima. Otros autores describen el uso de grasa, pegamento de fibrina o espuma de colágeno o un corsetaje con duramadre humana liofilizada. (82) Este tratamiento conservador tan sólo es posible realizarlo cuando se logra disminuir la tumescencia del riñón mediante la administración intravenosa en bolus de 500 mg de metilprednisolona pre e intraoperatoria.

5.1.2.- Traumatismo renal

Puede ser debido al propio traumatismo que llevó al paciente a ser donante o producirse durante las maniobras de extracción. La utilización de un riñón que ha sufrido un traumatismo va a depender del tamaño de la lesión y de su localización, teniendo siempre en cuenta que puede existir una lesión oculta grave. Hay que evitar poner riñones en los cuales tengamos dudas de que pudieran ser viables. Las complicaciones que pueden aparecer son: que sangre el parénquima, actuando en este caso como si fuera una rotura espontánea, dando puntos de sutura y colocando una malla sobre el parénquima; o bien que aparezca hematuria importante, sospechando en este caso la existencia de una fístula arteriovenosa, pudiendo ser resuelta mediante la embolización selectiva. Si no es así, es mejor realizar una trasplantectomía.

5.2.- UROLÓGICAS

Hace 30 años, la incidencia de complicaciones urológicas oscilaba entre el 10-25% de los trasplantes. Debido a las mejoras en las técnicas quirúrgicas y los fármacos inmunosupresores, la incidencia ha disminuido siendo ahora entre un 2,9% y un 9,2%. Las fístulas urinarias y las estenosis ureterales son las complicaciones más frecuentes, y conjuntamente representan el 95% de todas las complicaciones urológicas.

5.2.1.- Fístulas urinarias

La incidencia es variable pudiendo ir desde un 0,8 a un 23%, produciéndose la mayoría por fallos técnicos que van a producir una insuficiencia vascular, isquemia y necrosis del uréter. Se ha descrito una menor incidencia de fugas urinarias con el uso de catéteres doble-J ureterales. (83)

Aunque se puede producir en cualquier lugar de la vía urinaria, se produce con mayor frecuencia a nivel de la anastomosis, bien sea ureterovesical, ureteroureteral o ureteropiélica.

La clínica suele ser precoz y consiste en la salida de orina por el tubo de drenaje, o bien, si este se ha retirado, se puede manifestar por abombamiento en la zona del trasplante y anuria.

El diagnóstico se realiza por el análisis del líquido que se obtiene por el tubo de drenaje o por punción de la colección. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con un linfocele, por lo que será necesario determinar los niveles de creatinina en el líquido obtenido (superiores a los niveles de creatinina en plasma). La gammagrafía, cistografía, urografía y pielografía retrógrada nos permitirán localizar y determinar el tamaño de la misma.

El tratamiento va a depender de la localización de la fístula y su gravedad. Puede ser quirúrgico inmediato o puede demorarse realizando un drenaje de la colección y de la vía urinaria mediante nefrostomía.

Por su localización, se pueden diferenciar fístulas: calicilares, piélicas, ureterales, vesicales y uretrales.

5.2.2.- Estenosis ureterales

Es una de las complicaciones más frecuentes llegando a aparecer hasta en el 5,5%. El 80% de ellas se sitúa en la anastomosis ureterovesical.

Las estenosis precoces son debidas a edema, compresión por hematomas o errores técnicos (torsión ureteral, puntos de trasfixión,...). Se diagnostican rápidamente por alteración de la función renal y ureterohidronefrosis que se confirma mediante pielografía anterógrada. La colocación de un drenaje (nefrostomía percutánea o catéter doble J) puede bastar como tratamiento temporal hasta la desaparición de la causa. Si no se resuelve, está indicada la realización de una nueva anastomosis ureterovesical.

Las estenosis tardías, que aparecen pasadas varias semanas del trasplante, se deben a defectos vasculares tras la extracción, no suficientemente graves como para causar necrosis de la pared ureteral y una fístula posterior. Se relacionan también con el rechazo y con el tipo de ureteroneocistostomía realizada. (84)

La clínica de presentación es una alteración de la función renal, no necesariamente acompañada de disminución del volumen de diuresis. Puede haber fiebre y dolor abdominal.

La primera prueba diagnóstica a realizar será una ecografía, con la que se puede ver la ureterohidronefrosis. Para determinar el nivel de la estenosis, se realizará una urografía intravenosa si la función renal lo permite, o una pielografía anterógrada a través de catéter de nefrostomía si esta se encuentra alterada.

Dependiendo de la localización y la extensión se pueden llevar a cabo diferentes tratamientos. En estenosis cortas (<0,5 cm), puede realizarse una dilatación con catéter balón (anterógrada o retrógrada) asociada o no a endoureterotomía, con colocación posterior de catéter doble J. Los resultados son variables, pero en casos seleccionados con estenosis cortas, puede haber una tasa de éxito mantenido del 100%. En caso de reestenosis o imposibilidad de dilatación, se realiza una resección del tejido fibrótico con repermeabilización mediante anastomosis ureteropiélica con el uréter nativo ipsilateral o contralateral. (85)

5.2.3.- Reflujo vesicoureteral

Su incidencia varía entre el 0,6% y el 50%, según el tipo de anastomosis que se utilice, siendo mejores los resultados obtenidos con técnicas antirreflujo intravesicales.

El mecanismo a través del cual el reflujo daña el injerto son las infecciones urinarias de repetición o la hiperpresión vesical, en caso de ser esta la causa del reflujo. Para poder prevenir el reflujo, lo más indicado es realizar una anastomosis ureterovesical con técnica antirreflujo, aunque esto puede suponer un aumento del número de estenosis de la unión ureterovesical.

En el caso de un reflujo sintomático, se puede plantear como primera opción la inyección de Teflón en la ureteroneocistostomía. Este tratamiento, que es mínimamente invasivo, puede ser eficaz hasta en 2/3 de los pacientes, aunque hay grupos que han descrito sólo una disminución de los episodios de infección los primeros meses tras el trasplante con persistencia del reflujo. Ante la persistencia de la clínica, se puede realizar una nueva técnica antirreflujo o una anastomosis con la vía urinaria nativa sana. En reflujo secundarios a hiperpresión vesical, el tratamiento consistirá en solucionar la hiperpresión como desobstrucción de la vía urinaria baja, plastias de ampliación vesical,..etc.

En caso de reflujo sobre la vía urinaria nativa, es frecuente la aparición de pielonefritis de repetición en el riñón nativo. Es importante este dato porque, al realizar el trasplante, se introducirá un tratamiento inmunosupresor que puede empeorar la frecuencia y agresividad de estos episodios, teniendo un efecto negativo sobre el injerto. Para evitar esto, se puede mantener una actitud expectante con profilaxis antibiótica periódica o realizar una nefroureterectomía del riñón nativo en caso de infecciones persistentes con reflujo de alto grado. El objetivo será evitar que las infecciones de repetición sobre los riñones nativos puedan tener efectos perjudiciales sobre el injerto. En los últimos años, se ha visto que la inyección subureteral vía endoscópica de colágeno es igualmente efectiva. (86)

5.2.4.- Litiasis

Las causas de aparición de cálculos tras el trasplante renal son el hiperparatiroidismo persistente, las infecciones recurrentes del tracto urinario, los cuerpos extraños, ectasia de la vía, disminución de ingesta de líquidos y acidosis tubular renal distal. La incidencia de litiasis en los injertos es menor del 2%.

La característica principal de la litiasis en el trasplante renal es que, al no ser un órgano innervado, no hay clínica de cólico nefrítico. Por ello, se sospechan ante un empeoramiento brusco de la función renal o una pielonefritis del injerto.

El manejo es el mismo que en las litiasis del riñón nativo. Tras la identificación del cálculo con pruebas de imagen (ECO, Urografía intravenosa, TAC, pielografía anterógrada o retrógrada), se procederá al tratamiento más indicado según las características y localización de la litiasis. En el riñón trasplantado no está contraindicada la litotricia.

5.2.5.- Hematuria

La hematuria tras el trasplante renal es una complicación quirúrgica, debida a lesión de algún punto de la vía urinaria.

Si el origen es renal, suele aparecer por colocación de una sonda de nefrostomía. Según el grado de hematuria, bastará con tratamiento conservador o será necesario recolocar la nefrostomía. También puede aparecer tras la realización de una biopsia renal. Ante una hematuria grave en la que se ha descartado el origen vesical, estará indicada la realización de una arteriografía para intentar una embolización selectiva del vaso responsable de la hemorragia. Si no es posible, tendremos que recurrir a la cirugía para controlar la hemorragia mediante puntos hemostáticos.

Las hematurias de origen vesical o ureteral tienen su origen en la boquilla ureteral o en la cistotomía. El tratamiento consiste en la colocación de un lavado vesical continuo. Si con este no cede la hematuria, habrá que realizar una revisión endoscópica para coagular el punto sangrante.

En caso de hematuria tardía, habrá que hacer un estudio completo del paciente (ECO, cistoscopia, citología de orina, etc...), ya que la causa puede no estar directamente relacionada con el trasplante, sino deberse a un proceso tumoral, litiasis, proceso nefrológico o infeccioso.

5.2.6.- Infección urinaria

La infección urinaria después del trasplante renal es común, siendo varios los motivos: el tratamiento inmunosupresor, el hecho de precisar de una sonda vesical, y la asociación de enfermedades concomitantes como la diabetes. La prevención y tratamiento de las complicaciones infecciosas del trasplante son importantes para su éxito.

5.3.- VASCULARES

En los inicios del trasplante renal, las complicaciones vasculares se presentaban en el 30% de los casos. Actualmente, su incidencia ha descendido hasta situarse entre el 1,9% y el 8%. Pueden afectar los vasos del injerto o del receptor, y se relacionan con aspectos técnicos de la cirugía, lesiones ateromatosas previas, aparición de trombosis, linfocele...

No se ha demostrado de manera clara que la presencia de arterias renales múltiples sea la causa de la aparición de complicaciones vasculares ni empeora la supervivencia del injerto ni del receptor. Aún así, los injertos con múltiples arterias se asocian a un mayor número de complicaciones vasculares. (87-88)

5.3.1.- Estenosis de la arteria renal

Es la complicación vascular más frecuente, representando el 75% de las complicaciones vasculares tras el trasplante renal. Su incidencia se sitúa sobre el 3%, aunque es variable según el tipo de anastomosis utilizada (las anastomosis terminotermiales tienen mayor incidencia que las terminolaterales). Puede afectar la anastomosis o la arteria renal y se relaciona directamente con fallos en la técnica quirúrgica. Otros factores que intervienen en la aparición de estenosis arteriales son la elongación del pedículo, la disección de la adventicia, el vasoespasma, la interposición de la adventicia en la anastomosis, el acodamiento, la torsión o la lesión de la íntima durante la perfusión. (89)

Aunque no es específica, la clínica de la estenosis arterial se caracteriza por hipertensión arterial rebelde a tratamiento médico y/o empeoramiento de la función del injerto.

El diagnóstico requiere de técnicas de imagen, siendo la primera exploración a realizar una ECO-Doppler de los vasos renales, ofreciendo una sensibilidad del 87-84% y una especificidad del 86-100%. Hay un aumento en la velocidad del flujo sanguíneo en el punto de la estenosis con un enlentecimiento en la zona distal inmediata, secundario al aumento del calibre de la luz vascular. En ocasiones, se puede realizar un estudio con angio-RMN (sensibilidad y especificidad cercanas al 100%), que presenta además la ventaja de utilizar contraste no nefrotóxico. Los inconvenientes de la resonancia son que en la mayoría de casos no permite evaluar el grado de estenosis y que la presencia de clips metálicos produce artefactos en las imágenes. El diagnóstico definitivo se realizará mediante arteriografía. (90) La indicación del tratamiento viene dada por la clínica o el grado de obstrucción. El tratamiento de elección de la estenosis arterial es la angioplastia percutánea, con o sin colocación de prótesis expandible, que se realiza simultáneamente a la arteriografía diagnóstica. El índice de éxito inicial es del 80%, con un 30% de reestenosis a cinco años. La utilización de endoprótesis mejora los resultados a largo plazo al disminuir el índice de reestenosis. Como complicaciones del tratamiento endovascular encontramos la trombosis arterial por disección, la rotura o perforación arterial y la embolización distal. Son complicaciones raras (0-8%) pero graves que pueden condicionar la viabilidad del injerto y del paciente en caso de sangrado grave.

El tratamiento quirúrgico está indicado cuando la dilatación endovascular no sea efectiva. Consiste en la revascularización del injerto mediante una nueva anastomosis con arteria hipogástrica o injerto sintético. Para minimizar la lesión del injerto por isquemia, durante la cirugía se realiza hipotermia local y perfusión del riñón con solución protectora. A largo plazo, la cirugía presenta mejores resultados que la angioplastia.

No está justificado el tratamiento en casos de hipertensión controlada, función renal estable o estenosis menor al 40% de la luz arterial.

5.3.2.- Trombosis vasculares

Entre un 2% y un 4% de los injertos trasplantados sufren una trombosis vascular irreversible que hace fracasar el trasplante renal, obligando a la práctica de una trasplantectomía inmediata. La mayor parte de las veces no llegan a ser conocidas las causas exactas de la trombosis vascular. Si esta trombosis vascular se produce en las primeras horas después del trasplante es probable que se deba a problemas técnicos relacionados con la cirugía.

Sin embargo, en muchas ocasiones, la cirugía de estos trasplantes que se trombosan ha transcurrido sin incidencias. Si, por el contrario, la trombosis vascular se produce más de una semana después del trasplante, en muchos casos se debe a rechazos agudos no controlados. En este sentido es útil la realización de pruebas cruzadas postrasplante, determinación de anticuerpos anti-HLA específicos del donante, y determinación de tasas de anticuerpos anti-HLA frente al panel, para constatar la etiología inmunológica de la trombosis vascular. En ocasiones, estas trombosis se han descrito asociadas a trastornos de hipercoagulabilidad, por lo que todos los receptores que desarrollan esta complicación deberán someterse a estudios que descarten estos problemas de coagulación antes de que se les practique un nuevo trasplante. El diagnóstico de la trombosis vascular se realiza mediante una perfusión isotópica o una eco-doppler.

Cuando se realiza la trasplantectomía en ocasiones se puede ver un riñón con trombosis venosa y arteria permeable. En este caso, las causas que hay que tener en cuenta son un defecto de técnica en la anastomosis venosa o alteraciones en los vasos intrarrenales por un rechazo o por defectos críticos en el proceso de isquemia, preservación y reperfusión o por trastornos de hipercoagulabilidad. Si por el contrario, se observa trombosis de arteria y vena, a las causas anteriores habría que añadir causas técnicas relacionadas con la arteria.

En este sentido, en ocasiones, el eco-doppler detecta estenosis críticas de la arteria renal antes de que se haya producido la trombosis arterial en primer lugar y venosa posteriormente. En estos casos, es obligada la revisión quirúrgica urgente, directamente, o tras la práctica de una arteriografía, para ver la localización exacta de la estenosis. Estas estenosis críticas precoces pueden deberse, entre otras causas, a defectos en la anastomosis, acodamientos de la arteria o desprendimientos de placas de ateromas del receptor o de la arteria renal del donante. En la mayoría de los casos, la revisión quirúrgica soluciona el problema, rehaciendo la anastomosis o recolocando y fijando el injerto renal para salvar los acodamientos. (77)

5.3.3.- Fístula arteriovenosa

Las fístulas arteriovenosas en el riñón trasplantado presentan una incidencia entre 0,5% y 16% y casi siempre son adquiridas, siendo las yatrogénicas posbiopsia renal las más frecuentes.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son alteración de la función del injerto, hematuria e HTA pudiendo dar lugar a insuficiencia cardíaca izquierda. Se pueden sospechar por la auscultación de un soplo continuo sobre el injerto renal, debido al flujo continuo de sangre desde el torrente arterial al venoso.

El diagnóstico inicial se realizará con el Eco-doppler, en el que se puede visualizar la fístula como una región en el parénquima con aumento de flujo y disminución del índice de resistencia. La sospecha diagnóstica se tendrá especialmente si estos hallazgos aparecen tras una biopsia renal. El diagnóstico definitivo se realiza mediante arteriografía.

La mayor parte de las fístulas arteriovenosas, cierran espontáneamente, sobre todo las asintomáticas que suelen suponer el 70% de ellas. En caso de persistencia de la fístula o clínica grave, el tratamiento consistirá en la embolización selectiva mediante radiología intervencionista. Si esta no fuera eficaz, debería planearse la cirugía abierta realizando resección de la fístula, nefrectomía parcial o incluso trasplantectomía.

5.3.4.- Aneurismas de la arteria renal

Se trata de una patología excepcional que consiste en la dilatación de la luz arterial renal que comprende todas las capas de su pared. Pueden ser de varios tipos: transferidos con el riñón trasplantado, y que han pasado desapercibidos, o los que se producen por una infección de la arterial renal (aneurisma micótico) o secundarios a un fallo técnico.

El aneurisma ya presente en el riñón extraído suele ser asintomático. Un examen cuidadoso en el momento de la cirugía de banco nos permitirá detectarlos y repararlos. Para ello, se puede realizar la resección del saco aneurismático y suturar los bordes de su cuello o bien resecar el segmento de arteria en el que asienta el aneurisma y colocar un injerto para sustituir el defecto arterial. En caso de no detección del aneurisma, suelen ser asintomáticos y se diagnostican durante un estudio vascular del injerto renal. Requieren una actitud expectante.

Los aneurismas infecciosos (aneurisma micótico) se deben a la infección de las paredes arteriales. Pueden romperse produciendo una hemorragia grave y requieren tratamiento quirúrgico urgente que suele consistir en una trasplantectomía.

Por último, los aneurismas secundarios a fallo técnico son pseudoaneurismas (dilatación de una arteria que no afecta todas sus capas), y esto se produce porque la sutura no incluye todas las capas de la arteria. Es recomendable, al haber realizado la anastomosis arterial, voltear el riñón para comprobar el estado de la cara posterior de la sutura. (91) Suelen ser asintomáticos y su mayor complicación y de muy mal pronóstico es la rotura espontánea, que se ha de tratar quirúrgicamente de forma urgente para reparar el defecto arterial.

5.3.5.- Hemorragia

Aparece en 1,9% de los trasplantes, y es más frecuente en trasplantes con múltiples vasos. Se relaciona con dehiscencias de las anastomosis vasculares. El diagnóstico puede ser clínico (abundante salida de material hemático por los drenajes o tumefacción de la herida) o mediante técnicas de imagen (colecciones). Esto se acompañará de un descenso del hematocrito. Si el sangrado es activo o la colección es importante, está indicada la revisión quirúrgica.

5.4.- LINFOCELE

Consiste en un acúmulo de líquido linfático en una cavidad no epitelizada y aparece en la cavidad retroperitoneal neoformada para el implante, entre los vasos ilíacos y la pared pélvica. Se trata de la colección más frecuente tras el trasplante renal, habiéndose descrito entre el 1,1 y el 58% de los casos. Estas diferencias son debidas a los distintos criterios y métodos de detección según el grupo de trabajo. Aunque no se conoce con exactitud la fisiopatología de aparición del linfocele, parece directamente relacionada con la disección de los vasos linfáticos que rodean a los vasos ilíacos para realizar las anastomosis del trasplante.

También intervienen el aumento del flujo linfático secundario a los diuréticos, el rechazo agudo, el tipo de fármaco inmunosupresor (rapamicina) y la obesidad. Las consecuencias del linfocele dependen, sobre todo, del volumen del mismo y de la compresión que pueda ejercer sobre distintas estructuras: alteración de la función renal si se comprime el parénquima, dilatación de la vía urinaria, dificultad del retorno venoso si comprime el pedículo, edema de la extremidad inferior ipsilateral si comprime los vasos ilíacos, etc...

De esta manera, la clínica del linfocele depende directamente de su volumen y de la compresión que ejerza sobre órganos adyacentes, dando como síntomas más frecuentes asociados el dolor abdominal y la tumoración abdominal (60%). La alteración de la función renal sucede hasta en el 75% de los linfoceles con clínica, pero es poco frecuente que sea el signo guía. En un 30% de los casos aparece edema de la extremidad ipsilateral o escrotal.

Ante la sospecha de una colección líquida peritrasplante renal, realizaremos pruebas de imagen: ECO y TAC para determinar volúmenes, localización,... En numerosas ocasiones, la realización de pruebas de imagen de control nos dará como hallazgo incidental la presencia de colecciones líquidas asintomáticas sin efecto ninguno sobre el trasplante. Para tener el diagnóstico de certeza de cara al tratamiento definitivo, puede utilizarse la punción aspiración con aguja fina (PAAF). El análisis del líquido obtenido nos permitirá identificar un origen. En el caso del linfocele, los niveles de creatinina en el líquido obtenido serán similares a los niveles plasmáticos y las células serán linfocitos.

El tratamiento del linfocele está indicado si el paciente presenta clínica de cualquier tipo. Existe discusión en cuanto a la primera opción terapéutica. Para algunos es el drenaje percutáneo, con una recurrencia del 33%. En este caso, se utiliza la instilación de un agente esclerosante, povidona yodada al 10%, con una tasa de reaparición del linfocele de hasta el 25%. Si estos tratamientos no son efectivos, está indicada la marsupialización, que para otros es la primera técnica de elección. Consiste en la realización de una ventana en el peritoneo para que el líquido acumulado sea absorbido por la membrana peritoneal. La técnica de elección para la marsupialización es la laparoscopia, (92) aunque se recomienda la cirugía abierta en pacientes que requieran cirugía adicional del trasplante, complicaciones de la herida quirúrgica o en linfoceles cercanos al pedículo renal o al uréter. (93) La tasa de recidiva se sitúa sobre el 6% y está relacionada con la obstrucción de la ventana peritoneal.

5.5.- DE LA HERIDA QUIRÚRGICA

La frecuencia de aparición de las complicaciones de la herida quirúrgica es muy variable, llegando hasta el 45%. Los resultados son muy variables entre los distintos grupos de trabajo e incluso dentro de estos mismos. Hay tres factores que son determinantes: la técnica quirúrgica, la obesidad del paciente y la terapia inmunosupresora.

Obviamente, son básicas la asepsia del campo y la correcta realización de cierre de la herida y colocación de drenajes, para evitar colecciones e infecciones.

Por otro lado, los receptores obesos tienen mayor incidencia de complicaciones de la herida. El mayor número de pacientes obesos que encontramos en algunas sociedades sobre todo en EEUU, hace que se describan mayor número de complicaciones.

Por último, se ha demostrado que algunos inmunosupresores aumentan la aparición de este tipo de complicaciones. Para evitar la fibrosis del injerto, se están utilizando fármacos inmunosupresores con actividad antifibroblástica (p.ej. sirolimus). Estas nuevas terapias han llevado a una reducción en el rechazo y una mejora en la supervivencia del injerto, pero por otro lado suponen un empeoramiento de la cicatrización de los tejidos. En pacientes bajo inmunosupresión con sirolimus, la tasa de aparición de infecciones de herida y hernia incisional es superior al resto de tratamientos. (94)

Es importante destacar que las complicaciones de la herida rara vez causan la pérdida de un injerto, pero requieren de atención precoz para reducir sus efectos al mínimo. Las complicaciones que pueden aparecer de forma precoz son el seroma, la infección, el hematoma y la evisceración. La complicación tardía que encontramos es la eventración-hernia de la herida.

El seroma consiste en la colección de líquido estéril superficial a la aponeurosis muscular. Se diagnostica por el abultamiento doloroso de la herida quirúrgica asociado o no a la salida de líquido. Requiere solamente el drenaje del líquido y curas con povidona yodada para evitar la infección y ayudar al cierre de la cavidad.

La infección superficial de la herida se diagnostica por inflamación de la piel con salida de material purulento por la herida. Requiere drenaje y desbridamiento de tejidos desvitalizados si se da el caso. Al tratarse de pacientes inmunodeprimidos, se debe realizar un cultivo del líquido o del frotis de la herida y valorar la administración de tratamiento antibiótico empírico hasta la obtención de resultados.

La infección profunda se presenta asimismo como débito purulento por la herida o como dehiscencia de la sutura de la aponeurosis. Requiere desbridamiento y tratamiento antibiótico endovenoso.

La evisceración es la salida de contenido de la cavidad abdominal a través de la herida por fallo de la sutura de la aponeurosis. Es indicación de intervención quirúrgica urgente para reparar el fallo de sutura. A veces es necesaria la colocación de puntos totales de pared abdominal.

Por último, la eventración es una complicación tardía que se presenta como abombamiento reductible de la herida con contenido intraabdominal en su interior. El tratamiento consiste en la reducción quirúrgica y la colocación de una malla para reforzar la pared abdominal. (95)

F) FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO A LARGO PLAZO

1.- NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO

En la denominada nefropatía crónica del injerto existe un deterioro progresivo de la función renal, caracterizado morfológicamente por una esclerosis de los vasos, túbulos, glomérulos y fibrosis del intersticio. En la actualidad se acepta que en su desarrollo influyen factores inmunológicos y factores no inmunológicos. Dentro de los factores inmunológicos destacaríamos la incompatibilidad HLA, el grado de sensibilización HLA, una inadecuada inmunosupresión y los episodios de rechazos agudos; y dentro de los factores no inmunológicos estarían las características del donante y el estado clínico del receptor. Por tanto, el mecanismo etiopatogénico de la nefropatía crónica del trasplante parece ser la interacción de múltiples factores de riesgo.

1.1.- FACTORES DE RIESGO INMUNOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA NCI

1.1.1.- Histocompatibilidad HLA.

En los estudios multicéntricos, tanto de Opelz en Europa como de Terasaki en EEUU, sobre la supervivencia del injerto según la compatibilidad HLA-DR, se confirma que a mayor número de compatibilidades o menor número incompatibilidades entre donante y receptor mejores son los resultados a medio y largo plazo, es decir, que injertos aloincompatibles están expuestos a experimentar un mayor daño mediado inmunológicamente y presentan mayor riesgo de presentar deterioro en su función a largo plazo que injertos alocompatibles. (96-97)

El estudio de Opelz realizado en 279 centros donde fueron analizados 13552 pacientes en el período de 1982 a 1989, se obtuvo como resultado que los pacientes que tenía 0 incompatibilidades (456 pacientes) a los 10 años la supervivencia era del 58% y la vida media de supervivencia renal era de 13,6 años; los pacientes que tenían entre 1-2 incompatibilidades (4558 pacientes) la supervivencia a los 10 años era del 48% y la vida media de supervivencia renal era de 10,9 años; los pacientes con 3-4 incompatibilidades (6708 pacientes) la supervivencia a los 10 años era del 47% y la vida media renal fue de 10,3 años; y por último, los pacientes que presentaban 5-6 incompatibilidades la supervivencia a los 10 años era del 42% y la vida media de supervivencia renal era de 8,9 años. (96)

1.1.2.- Título de anticuerpos citotóxicos.

La presencia de anticuerpos preformados anti-HLA se asocia con un mayor riesgo de rechazo crónico y, por tanto, tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto. (98- 100) Cuanto mayor es el título, mayor es el riesgo. Es importante destacar que los pacientes con un título elevado de anticuerpos citotóxicos son los que tienen mayor riesgo de presentar un rechazo agudo humoral con el consiguiente riesgo de favorecer el desarrollo no sólo de pérdida precoz del injerto sino también de rechazo crónico. (98)

La presencia de anticuerpos anti-HLA de novo, después del trasplante, también se ha correlacionado con el desarrollo de rechazo crónico. (101-102) Terasaki et al afirma que en todos los pacientes que desarrollaron nefropatía crónica del trasplante se evidenció la presencia de anticuerpos citotóxicos que precedieron a la alteración de la función renal. (103)

1.1.3.- Rechazo agudo.

Los rechazos que aparecen después de los 3, 6, 12 y especialmente 24 meses postrasplante, el número de episodios y la gravedad son factores que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar nefropatía crónica del injerto. (104-106) Sin embargo, se ha demostrado en diversos estudios que el rechazo agudo que aparece precozmente y en el que, tras el tratamiento la función renal se normaliza no favorece el desarrollo de NCI. (15,107)

Los rechazos agudos pueden ser de origen celular y humoral. Desde un punto de vista clínico, dos tercios de los rechazos corresponden a rechazos celulares y un tercio a rechazos humorales. Los rechazos celulares son corticosenesibles en el 50% de los casos y los restantes son corticorresistentes sin embargo sensibles a anticuerpos antilinfocitarios. El tratamiento antirrechazo tradicional para rechazo celular, resulta usualmente inefectivo para tratar un rechazo humoral agudo, ya que estas terapias están dirigidas hacia el control primariamente de la inmunidad celular. Se acepta que no existe un único criterio para definir el rechazo agudo humoral, los estudios previos, junto con la experiencia acumulada de forma consecutiva en otros centros europeos y de EE.UU, han contribuido a afianzar los criterios diagnósticos, de manera que en la Sexta Conferencia de Patología del Trasplante de Banff, cuyas conclusiones se publicaron en el año 2003, se consensuó una definición de rechazo agudo mediado por anticuerpos o rechazo agudo humoral post-trasplante renal. Para etiquetar por tanto una disfunción aguda post-trasplante renal de rechazo agudo humoral, los criterios de esta definición son los siguientes:

1. Evidencia serológica de anticuerpos anti-HLA u otros anticuerpos antiendotelio donante-específicos (ABO, MICA, etc.).
2. Evidencia inmunopatológica de acción de los anticuerpos: presencia de C4d y/o, menos frecuentemente, presencia de inmunoglobulinas en capilares peritubulares o inmunoglobulinas y complemento en casos de necrosis fibrinoide arterial.
3. Evidencia morfológica de lesión aguda en el tejido renal con datos histológicos de actividad. (108)

El objetivo del tratamiento del rechazo agudo humoral consiste en eliminar anticuerpos preformados en el receptor y evitar o disminuir la formación de anticuerpos de novo post trasplante. El tratamiento con plasmaféresis/inmunoabsorción, inmunoglobulina intravenosa a altas dosis y rituximab, parecen seguros y altamente efectivos.

En contraposición, en el rechazo tardío del injerto mediado por anticuerpos, cuya manifestación puede ir desde una proteinuria inicial hasta rasgos histológicos de una glomerulopatía del injerto, el tratamiento resulta ser poco efectivo, probablemente por ser el resultado de una intervención tardía. Más aún, no es posible determinar cuándo y con qué intervenir precozmente dado que éste tiene un comportamiento habitualmente subclínico.

Existen grupos que los abordan como si se tratase de un rechazo agudo humoral, otros más conservadores utilizan sólo las terapias como Inmunoglobulina intravenosa y rituximab sin someter al paciente a plasmaféresis, guiados por los hallazgos histológicos y grado de cronicidad encontrado. Los resultados son pobres y parece que la mejor estrategia es evitar que desarrollen anticuerpos donante específicos. En este sentido la asociación MMF-ICN parece la más efectiva para disminuir la formación de anticuerpos HLA de novo. (109)

En un estudio transversal, donde se analizaron sueros de 1014 pacientes sometidos a trasplante con una media de cinco años pos-trasplante renal (entre seis meses y 18 años), se observó una mejor supervivencia del injerto en aquellos sin anticuerpos (n = 712) y significativamente inferior en aquellos que presentaban Ac (n = 302), y dentro de los que presentaban Ac, la supervivencia del injerto era inferior en los que presentaban anticuerpos donante específicos (n= 93) que en los que presentaban anticuerpos no donante específicos (Ac no DE) (n =209). El 74% de los Ac DE eran de clase II, de los que un 75% eran anti-HLA-DQB1. De los 712 sin Ac en el primer estudio, se consiguió hacer un segundo estudio de Ac, una media de 2,5 años tras el primero; 47 presentaban Ac de novo positivos tras ser negativos al principio, observándose una supervivencia a tres años peor que los que se mantenían negativos. (101)

Lee et al, desarrollaron un estudio de casos y controles en 25 pacientes con pérdida del injerto y 25 controles con injerto funcionante, con multitud de sueros post-trasplante (una media de 10). La conclusión más importante es que aquellos pacientes que no desarrollaron Ac tienen una excelente supervivencia, los que desarrollan Ac tras el primer año la tienen peor, pero aún mucho peor si estos anticuerpos son detectados antes del primer año. (102)

Haririan, et al. han analizado la supervivencia del injerto en una población de casi 300 pacientes con biopsia por indicación durante el primer año post-trasplante (la mediana era de cinco meses post-trasplante) y estudio de Ac anti-HLA, con un seguimiento medio de 18 meses. La presencia de C4 d focal o difuso se asoció con una peor supervivencia que la ausencia de C4d, sin diferencias relevantes entre ambos patrones de positividad, es decir, entre los que presentaban C4 d focal o difuso. La asociación se mantenía de modo similar considerando sólo las biopsias obtenidas durante el primer año pos-trasplante. En cuanto al cribado de Ac anti-HLA, realizado una mediana de 7,5 meses post-trasplante, la presencia aislada de Ac anti-HLA DE de clase I no se asoció con peor supervivencia, mientras que la presencia de Ac DE de clase II se asociaba con una peor supervivencia tanto si se detectaban aisladamente como en combinación con Ac de clase I. Este riesgo fue muy significativo ajustando por edad, sexo, raza, re-trasplante, presencia de rechazo agudo celular o momento de realización de la determinación (antes o después del primer año).

En 262 pacientes se pudieron analizar conjuntamente la biopsia y su C4d y los anticuerpos donante específicos, observándose una clara asociación entre la presencia de C4d y Ac DE, especialmente si el patrón de C4d era difuso. La presencia de Ac DE con C4d negativo o la positividad de C4d en ausencia de anticuerpos fueron patrones no asociados significativamente con una peor supervivencia, cuando el modelo se ajustaba por posibles factores de confusión (especialmente tiempo pos-trasplante del estudio, rechazo agudo celular, hialinosis y fibrosis), mientras que la asociación de positividad de C4d y Ac triplicaba el riesgo de pérdida del injerto y limitaba de modo muy significativo la supervivencia. (110)

En un estudio realizado con una serie de más de 300 biopsias, se observó que la presencia de un C4d positivo focal (definido como entre un 20% y un 50%) o difuso (>50%) se asociaba con el desarrollo de Ac anti-HLA DE en porcentajes similares, y que la supervivencia a cuatro años era peor en presencia de C4d positivo tanto difuso como focal, aunque en el caso de C4d focal, la diferencia quedó solo cercana a la significación estadística ($p=0,08$). (111)

1.1.4.- Inmunosupresión subóptima.

Si la terapia inmunosupresora es insuficiente se expone al paciente trasplantado a un mayor riesgo de sufrir episodios de rechazo agudo, aumentando el riesgo de pérdida del injerto a largo plazo y de NCI. Se ha descrito que dosis y niveles bajos de ciclosporina se correlacionan con tasas más elevadas de rechazo crónico. No se sabe con claridad cuál es el nivel óptimo de dosis de ciclosporina, pero en general se ha demostrado que la dosis ideal de ciclosporina es de 3-6 mg/kg/día y que niveles por debajo de 3 mg/kg/día o subóptimos se asocian con un incremento en el desarrollo de NCI, incluso hay varios estudios que han identificado que dosis < 5 mg/kg/día son un factor de riesgo de NCI. (112-114)

1.1.5.- Baja adherencia al tratamiento.

El incumplimiento del tratamiento inmunosupresor es una causa relativamente frecuente de pérdida del injerto. Esta mala adherencia al tratamiento favorece el rechazo agudo tardío, la nefropatía crónica del injerto y la pérdida del injerto. Diversos estudios muestran prevalencias de incumplimiento entre un 2 y un 4,7% en pacientes con distintos regímenes terapéuticos. (115-117)

Sin embargo, estudios estadounidenses más recientes han mostrado incrementos significativos en la prevalencia, con cifras que oscilan entre el 18 y 20%. (118-123)

La prevalencia del incumplimiento terapéutico muestra variabilidad en los distintos países, y por tanto, hallazgos estadounidenses no son de referencia para España. En un estudio multicéntrico de corte transversal realizado en 6 hospitales de España, donde se realizaron 1353 encuestas, se encontró un incumplimiento terapéutico del 1,4%. (124) En diversos estudios se han descrito que los factores que se asocian con menor cumplimiento son: pacientes jóvenes, de niveles socioeconómicos más bajos, con un mayor número de fármacos prescritos, con más tiempo de evolución del trasplante, con baja autoestima, sin apoyo familiar y sin pareja. (118-124)

1.2.- FACTORES DE RIESGO NO INMUNOLÓGICOS

1.2.1-- Factores preexistentes en el donante:

1.2.1.1.- Edad del donante.

En los últimos años se ha ido experimentado de manera progresiva un aumento en el número de donantes cadáver mayores de 60 años. (125-128) La edad del donante influye en la aparición de NCI y en la supervivencia del injerto renal a largo plazo. (125-130) Los riñones añosos poseen menor masa nefronal y, a consecuencia de ello, los glomérulos se hipertrofian y aumentan la filtración glomerular tras el trasplante. Esta situación de hiperfiltración producirá proteinuria y glomeruloesclerosis.

Este mecanismo podría explicar la baja supervivencia del injerto cuando hay una desproporción entre la masa del donante y del receptor. Aunque hay cierta controversia con la importancia del número de nefronas y su relación con la supervivencia del injerto, hoy día, prácticamente todos los grupos aceptan que para el trasplante tiene que haber una adecuada proporción de masa renal entre donante y receptor. (127-129) También se acepta que la diferencia de edad entre donante/receptor sea < 10-15 años, de manera que el donante añoso sería para receptor añoso y el donante joven para el receptor joven.

1.2.1.2.- Hipertensión arterial del donante:

Se ha determinado en varios estudios que su existencia en el donante, y por tanto, su consecuencia histológica, la nefroangioesclerosis, demostrada mediante biopsias realizadas precozmente después del trasplante, tiene un papel significativo en la aparición de nefropatía crónica del injerto. (132)

1.2.2.- Daño agudo relacionado con el procedimiento del trasplante:

1.2.2.1.- Muerte cerebral:

La supervivencia de los injertos renales de donante cadáver es menor a largo plazo que la que presentan los receptores de donantes vivos, emparentados o no emparentados. El daño renal directo de la muerte cerebral, un manejo inadecuado del donante en la Unidad de Cuidados Intensivos, largos tiempos de isquemia fría e insuficientes condiciones de preservación del injerto no sólo determinan un alto riesgo de disfunción renal inmediata postrasplante, sino que se asocian a mayores de tasas de NCI a largo plazo. (133)

Es importante resaltar que diferentes estudios han descrito una íntima relación del TIF con el retraso en la función inicial del injerto y con el rechazo agudo, ambos factores influyentes en el futuro del injerto, (134-139) pero que el TIF sea un factor independiente que influya en la supervivencia del injerto renal aún no está aclarado. (140) Hay estudios que demuestran que TIF prolongados influyen en la supervivencia del injerto renal de manera independiente, (141) sin embargo, hay otros en los que se demuestra una relación entre supervivencia del injerto renal y el TIF, pero no se relaciona como variable continua, sino que existen puntos de corte (entre 12-18 horas) a partir de los cuales decrece significativamente. (138-139,142) De hecho en el Madrid –trasplante TIF <12 horas y > 17 horas influyen en la supervivencia del injerto siendo esta relación estadísticamente significativa, TIF < 12 horas presentan mejor supervivencia y TIF > 17 horas presentan una peor supervivencia. (figura 1) (datos no publicados)

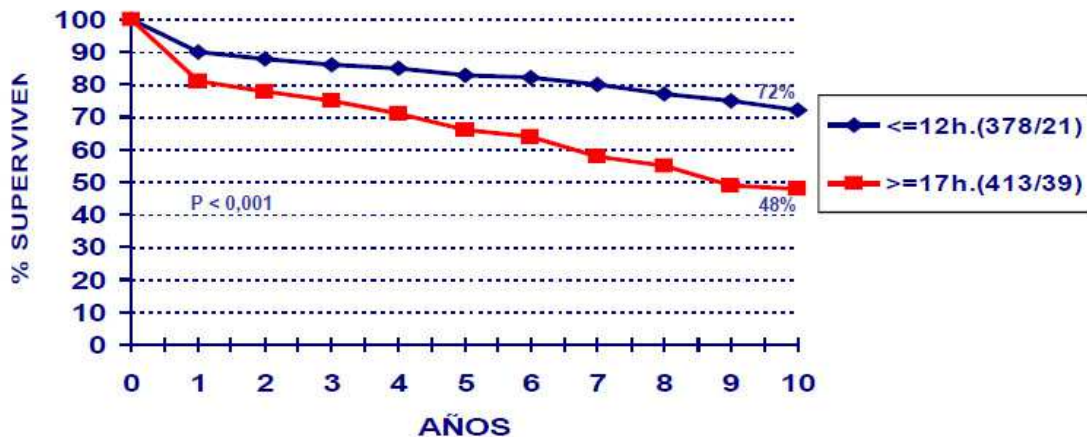


Fig 1.- Curva de supervivencia del injerto renal en relación con tiempo de isquemia fría ≤ 12 h. ó ≥ 17 h durante el periodo 2000-2012

Los estudios multicéntricos reflejan que el TIF no se relaciona de forma independiente con la supervivencia del injerto, probablemente se relaciona con el aumento en la función retrasada del injerto. (138) En cuanto al TIF en donante añoso, algunos análisis sugieren que los tiempos de isquemia fría prolongados inciden negativamente sobre la supervivencia del donante añoso. (131, 143)

1.2.2.2.- Tipo de muerte cerebral.

Se ha descrito que los riñones de donantes fallecidos de daño cerebral traumático tienen mejor sobrevida a largo plazo que los de donantes fallecidos por causa cerebrovascular. (133)

1.2.2.3.- Retraso en la función inicial del injerto.

Es una complicación frecuente del período postrasplante inmediato que afecta aproximadamente al 20% de los trasplantes con donante cadáver. (144) A largo plazo los pacientes que han presentado función retardada del injerto tienen mayor riesgo de NCI. Estudios previos han señalado que el retraso en la función inicial del injerto es un factor de riesgo independiente en la supervivencia del injerto. (136, 138, 145) También se ha visto que el retraso en la función inicial del injerto favorece la aparición de otros factores relacionados con la disminución en la supervivencia del injerto, como es la elevación de la creatinina plasmática en primer año postrasplante. (11, 146)

1.2.3.- Factores postrasplante:

1.2.3.1.- Disparidad en el tamaño.

El deterioro gradual de la función renal del injerto, acompañado de hipertensión arterial y proteinuria progresiva, clásicamente atribuido a nefropatía crónica del injerto, puede ser también la expresión clínica de la evolución de lo que hoy se conoce por el «fallo progresivo por hiperfiltración». A partir de los trabajos de Brenner (147-149) se ha tratado de extrapolar al trasplante renal situaciones en las que pueda existir un desbalance entre la masa renal, es decir, entre el número de nefronas funcionantes de que proveemos al paciente trasplantado y su demanda metabólica, que provocaría una hiperfiltración en dichas nefronas, con lo que se inicia un círculo lesional renal autoperpetuante. Esta situación se puede dar cuando trasplantamos a adultos con riñones obtenidos de donantes pediátricos, varones trasplantados con injertos de mujeres o cualquier otra situación que conlleve a un desbalance significativo entre el órgano donado y el receptor, por ejemplo, cuando se realiza en pacientes con gran superficie corporal. También este hecho ocurre en los riñones de donante añosos, debido a la reducción de la masa renal que ocurre de manera inevitable con el envejecimiento.

1.2.3.2.- Hipertensión arterial.

Es evidente, que un control estricto de la HTA postrasplante es fundamental para tratar de disminuir el riesgo de deterioro de la función renal y fallo del injerto, ya que al igual que ocurre en los riñones propios, la HTA favorece el desarrollo de arterioesclerosis en los vasos renales o hipertensión intraglomerular que puede aumentar la permeabilidad glomerular y por lo tanto la presencia de proteinuria.

Un estudio colaborativo en cerca de 30.000 pacientes trasplantados renales observados durante un período de siete años demostró que la elevación tanto de los niveles de presión arterial sistólica como diastólica postrasplante se asoció de forma independiente con un aumento en el riesgo de presentar disfunción del injerto a largo plazo. (150) En otro estudio de cohortes de 277 pacientes se demostró que la presión arterial diastólica, sistólica y la media al año postrasplante predicen la supervivencia del injerto, de manera que, a mayor presión arterial peor supervivencia. (151)

1.2.3.3.- Dislipemia.

No es sólo un factor de riesgo demostrado para la aparición de complicaciones cardiovasculares, sino que además se ha demostrado como un factor de riesgo independiente de disfunción tardía del injerto. (152)

1.2.3.4.- Tabaquismo.

El tabaquismo crónico causa una intensa estimulación simpática, aumentando la concentración de catecolaminas circulantes y la presión arterial y el pulso. En pacientes trasplantados fumadores existe mayor tasa de disfunción crónica del injerto como se ha demostrado en diversos estudios. (153-154)

1.2.3.5.- Proteinuria.

Alrededor de dos tercios de los pacientes trasplantados con proteinuria persistente presentan NCI en la biopsia renal; la presencia de proteinuria postrasplante es un factor de riesgo importante para el desarrollo de nefropatía crónica del injerto e influye en el deterioro progresivo de la función renal. Es posible que la proteinuria pueda causar daño tubulointersticial y contribuya al daño renal en la NCI. (155-157)

1.2.3.6.- Infección por citomegalovirus.

En pacientes con trasplante cardíaco se ha demostrado una clara relación entre la infección por CMV y la aparición de rechazo crónico, sin embargo en el trasplante renal aún no existen datos convincentes que lo demuestren. (77) Los efectos indirectos de la infección por CMV en el injerto renal se deben a su papel inmunomodulador, favoreciendo el rechazo agudo, y con ello, probablemente la NCI. (158-160) Se ha demostrado en diversos estudios que en torno al 60% de los pacientes infectados tendrán rechazo agudo del injerto, frente a un 10% aproximadamente de los no infectados. Además también parece existir una mayor frecuencia de estenosis de la arteria renal, lo que parece indicar que la infección por CMV acelera también la arterioesclerosis. El mecanismo implicado en la lesión vascular es de tipo autoinmune: los anticuerpos se dirigen contra proteínas específicas del virus que son capaces de unirse a moléculas expresadas en la superficie de células endoteliales, causando su muerte. (161-164)

1.2.3.7.- Infección por el poliomavirus BK (PBK).

Es un problema emergente en el trasplante renal que contribuye a la pérdida crónica de los injertos renales, y en el que la inmunosupresión desempeña un papel decisivo en su aparición. La pérdida del injerto secundaria a nefropatía por virus BK (NAPBK) es del 50-100% a los 24 meses en centros sin cribado, lo que pone de relieve la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad. Diferentes protocolos de inmunosupresión han sido identificados como factores de riesgo para el desarrollo de NAPBK, especialmente la triple terapia con fármacos anticalcineurínicos, micofenolato y esteroides, pero casos de NAPBK también se han descrito con otros regímenes inmunosupresores, lo que apunta a la intensidad de la IS más que a un fármaco específico como factor de riesgo, unido a factores determinantes del paciente (hombres >50 años, receptor seronegativo virus BK), del injerto (donante seropositivo virus BK, incompatibilidades HLA, lesión isquémica o inmunológica), y del virus (carga viral latente, serotipo de la cápside, capacidad replicativa). Por este motivo, las Guías KDIGO sugieren la realización de cribado en todos los trasplantes renales. (165) En nuestro hospital también se sigue un protocolo desde enero de 2010 para detectar viruria y viremia BK.

En lo que concierne a la pauta de reducción de IS, el primer paso consistiría en implementar el protocolo estándar (no mantener niveles del anticalcineurínico ni antiproliferativo por encima del rango terapéutico), seguido por la determinación de viremia cada 4 semanas, descenso del anticalcineurínico del 15-20%, descenso del micofenolato del 50% y/o supresión del micofenolato, y/o sustitución del tacrolimus por ciclosporina. (166) Respecto al tratamiento antiviral, cidofovir, leflunomida, quinolonas e inmunoglobulina i.v. han sido utilizados de forma empírica y su eficacia en la actualidad es difícil de determinar por haber sido administrados en combinación con reducción de IS y por la falta de estudios prospectivos controlados y aleatorizados. (167-168)

1.2.3.8.- Nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina.

Tacrólimus y Ciclosporina son los fármacos más utilizados como inmunosupresión básica en el trasplante renal. La introducción de los inhibidores de la calcineurina en la terapia inmunosupresora implicó una significativa mejoría en la supervivencia del injerto renal durante el primer año postrasplante. Sin embargo, a pesar del beneficio de menores eventos inmunológicos en el período precoz postrasplante, los inhibidores de la calcineurina no han mejorado las tasas de sobrevida del injerto a largo plazo.

Datos experimentales sugieren que los inhibidores de la calcineurina son capaces de promover el desarrollo de daño glomerular y tubulointersticial al estimular la síntesis de citoquinas profibrogénicas capaces de contribuir al daño crónico del injerto. (169) Ambos producen vasoconstricción renal que da lugar a lesiones de nefrotoxicidad crónica, como arteriopatía, fibrosis intersticial parcheada y atrofia tubular, que pueden provocar deterioro de la función renal, por lo tanto, ambos fármacos pueden producir disfunción crónica del injerto. En un estudio americano de Tacrólimus frente a Ciclosporina, donde fueron recogidas biopsias de protocolo durante dos años, se demostró que había en las biopsias lesiones de nefrotoxicidad crónica en el 21% de los enfermos con tacrólimus frente a 17% de los tratados con ciclosporina. Sin embargo, el diagnóstico de NCI fue más elevado; del 62% en pacientes con tacrólimus y 72% en pacientes con ciclosporina, siendo la nefrotoxicidad, junto con el rechazo agudo, los factores predictivos de más peso para el desarrollo de la NCI. (170) En el año 2003, Nankiwel et al., describieron un estudio prospectivo de 119 pacientes con trasplante reno-pancreático realizando biopsias de protocolo regularmente desde el inicio del trasplante hasta los diez años, con el fin de conocer la historia natural de la NCI. Se evidenciaron dos fases distintas, una primera de daño tubulointersticial precoz debido a la lesión de isquemia-reperfusión, rechazo agudo grave y rechazo agudo subclínico demostrando NCI grado I en el 94,2%.

La segunda fase después del primer año se caracterizó por lesión microvascular y glomerular. Se evidenció un grado alto y progresivo de hialinosis arteriolar con estrechamiento de la luz, un aumento de la glomeruloesclerosis y un daño tubulointersticial adicional debido al uso de inhibidores de la calcineurina. Así, la nefrotoxicidad fue casi universal a los 10 años, incluso en injertos con datos excelentes de las biopsias tempranas. A los 10 años; NCI grave en el 58,4% de los pacientes con glomeruloesclerosis en el 37,3% de los glomérulos.

El daño tubulointersticial y glomerular una vez establecido fue irreversible, con disminución de la función renal y fallo del injerto. (171)

Con estos datos, sería planteable, que al menos, en la segunda fase del daño crónico, el uso de fármacos no nefrotóxicos podría ser importante para prevenir las lesiones de nefrotoxicidad y de esta manera disminuir o prevenir el desarrollo de NCI.

En un grupo de 128 pacientes, asignados de manera aleatoria a continuar tratamiento con corticoides y ciclosporina o a reemplazar ésta por azatioprina con un aumento transitorio en la dosis de esteroides, tras tres meses postrasplante no se observó una supervivencia mayor de los pacientes en ninguno de los 2 grupos, pero sí una tendencia a una menor supervivencia del injerto en el grupo tratado con ciclosporina (64,7% frente a 76,5% a los 15 años). Cuando se analizó la supervivencia de los pacientes a los 2 años postrasplante fue mayor en los pacientes tratados con azatioprina, así como el riesgo relativo fue significativamente mayor en el grupo que continuó con ciclosporina. Finalmente se concluyó que la suspensión precoz de los anticalcineurínicos a los tres meses postrasplante mejora la función del injerto y disminuye la incidencia de NCI. (172)

En un estudio, que se encuentra actualmente en desarrollo, examina el efecto a largo plazo de la disminución en la exposición a anticalcineurínicos comparando tres combinaciones de tratamiento: tacrólimus-sirolimus, tacrólimus-micofenolato y ciclosporina-sirolimus. En un análisis interno a un año se observó que una dosis decreciente de tacrólimus asociado a sirolimus o micofenolato presentó menor incidencia de rechazo al comparar los dos grupos con tacrólimus frente al grupo con ciclosporina. En el mismo grupo de pacientes los autores concluyen que una dosis de mantenimiento de tacrólimus decreciente asociado a sirolimus o micofenolato se asocia a una mejor función del injerto a largo plazo. (173)

En un grupo de 430 pacientes en tratamiento con ciclosporina, sirolimus y esteroides, fueron aleatoriamente asignados a tratamiento con o sin ciclosporina a partir de los tres meses postrasplante. A los 36 meses de seguimiento, el filtrado glomerular fue significativamente mejor en el grupo sin ciclosporina (59,4 ml/min, frente a 47,3 ml/min; $p < 0,001$). También cabe destacar que se observó una mejor supervivencia del injerto a los 36 y a los 54 meses, pese a un mayor número de rechazos confirmados por biopsia. Se concluyó en este estudio que la suspensión de ciclosporina produce beneficios a largo plazo. (174)

En otro estudio con 215 pacientes en tratamiento con ciclosporina, esteroides y sirolimus, se comparó a los pacientes a los que se les había retirado la ciclosporina frente a los que no a los 3 meses postrasplante, asignados de manera aleatoria. A los 48 meses se observó en los pacientes tratados con sirolimus-esteroides una supervivencia significativamente mayor del injerto, así como un mejor filtrado glomerular (58,3 ml/min frente a 43,8 ml/min, $p < 0,001$). (57)

1.3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NCI

Se caracteriza clínicamente por un lento pero progresivo deterioro de la función del injerto renal. Es frecuente la presencia de proteinuria de grado variable (de hecho la NCI es la causa más frecuente de síndrome nefrótico postrasplante) y la hipertensión arterial.

La proteinuria es generalmente moderada, entre 1 y 3 gramos al día, pero puede llegar a ser proteinuria nefrótica, aunque no se acompaña de hipoproteinemia ni hipoalbuminemia. Sin embargo, en otras ocasiones puede existir síndrome nefrótico completo, que se relaciona, a veces, con la glomerulopatía del trasplante.

El tiempo de evolución de NCI a 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.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la hipertensión arterial, incluyendo la estenosis de la arteria renal del injerto, la nefrotoxicidad por Ciclosporina o Tacrólimus y las glomerulonefritis recurrentes o de novo. La biopsia renal establece el diagnóstico de NCI, permite estimar la gravedad de la enfermedad y además descarta la existencia de rechazo agudo o de nefropatías específicas, sea recurrencia de la enfermedad de base o la aparición de nefropatía de novo.

1.4.- HISTOPATOLOGÍA

La NCI se define como la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular y puede acompañarse de vasculopatía del trasplante. Otras lesiones, como el porcentaje de glomérulos esclerosados o isquémicos, el engrosamiento mesangial y la glomerulopatía del trasplante se asocian a la NCI pero no constituyen un criterio para su diagnóstico. Se sigue la “Clasificación de Patología del Injerto Renal de Banff” con el fin de permitir una interpretación estandarizada de la histología del riñón trasplantado.

La clasificación actualmente vigente corresponde a la cuarta revisión de la conferencia de Banff de 1997, ⁽¹⁷⁵⁾ aunque en las últimas reuniones del grupo de Banff (2005 y 2007) se ha modificado la clasificación de la NCI. Si bien, las primeras clasificaciones de la NCI se centraron únicamente en la fibrosis intersticial y atrofia tubular, recientemente, se ha prestado atención a las alteraciones glomerulares y vasculares. Las lesiones crónicas del injerto renal se han dividido en cuatro apartados bien definidos: rechazo crónico mediado por anticuerpos/rechazo crónico humoral, rechazo crónico mediado por células T, fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica y cambios no relacionados con rechazo agudo o crónico (Banff 2005, Banff 2007). ⁽¹⁷⁶⁾

1.4.1.- Rechazo crónico humoral:

Se caracteriza morfológicamente por la presencia de depósitos de C4d en los capilares peritubulares con al menos uno de los siguientes: multilaminación de la membrana basal de los capilares peritubulares, doble contorno y reduplicación de la membrana basal glomerular (glomerulopatía del trasplante), fibrosis de la íntima en las arterias sin duplicación de la elástica interna, fibrosis intersticial y atrofia tubular. El cuadro clínico patológico del rechazo crónico humoral se completaría con la presencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante.

1.4.2.- Rechazo crónico mediado por linfocitos T:

Se caracteriza por la presencia de la llamada “arteriopatía crónica del injerto” que muestra fibrosis de la íntima con infiltración de células mononucleares en la fibrosis y formación de neo-íntima.

1.4.3.- Fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT):

Se especifica de esa manera cuando no hay evidencia de ninguna etiología específica. Se clasifica en grados, dependiendo del tanto por ciento del área cortical afectada.

1.4.4.- Cambios no relacionados con rechazo agudo o crónico (incluyen todas las lesiones no inmunológicas):

1.4.4.1.- FIAT debido a nefrotoxicidad por anticalcineurínicos que se caracteriza por la presencia de hialinosis arteriolar con nódulos hialinos periféricos en ausencia de diabetes o hipertensión arterial. Hay lesión de las células tubulares con vacuolización isométrica.

1.4.4.2.- FIAT debida a la hipertensión arterial que se acompaña de engrosamiento fibrointimal con reduplicación de la elástica, usualmente con cambios hialinos en pequeñas arterias.

1.4.4.3.- Nefropatía viral, especialmente, la nefropatía por el virus BK, que se caracteriza por la presencia de inclusiones virales en la histología, inmunohistoquímica y en el microscopio electrónico con grados graves de inflamación tubulointersticial y nefritis crónica. Puede también detectarse PCR (+) en la biopsia.

1.4.4.4.- Pielonefritis bacteriana con evidencia de neutrófilos intra y peritubulares y formación de folículos linfoides.

1.5.- PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

1.5.1.- Inmunosupresión

Actualmente no hay un tratamiento que sea efectivo para la NCI, por lo que nuestros esfuerzos deben ir dirigidos a establecer una serie de medidas que eviten, o al menos, disminuyan la NCI. Su manejo es uno de los mayores desafíos a los que se ve enfrentado el nefrólogo. Las principales medidas deben ir dirigidas a controlar los factores de riesgo inmunológico que incluyen fundamentalmente, los episodios de rechazo agudo y la inmunosupresión insuficiente.

Como es evidente, no existe en el momento actual un fármaco o combinación ideal de fármacos para prevenir adecuadamente la NCI, que consistiría básicamente en una gran potencia inmunosupresora de forma selectiva, que bloqueara la inmunidad celular y humoral, y que fuera, por tanto, muy eficaz en la prevención del rechazo agudo, que no fuera nefrotóxico, que tuviera un efecto antiproliferativo importante y por último que tuviera un buen perfil de seguridad, especialmente cardiovascular y antitumoral.

Con estas limitaciones, el protocolo de inmunosupresión más aceptado hoy día en Estados Unidos, España y Europa es la asociación de tacrólimus, micofenolato mofetil y esteroides con o sin anticuerpos anti-CD25 con el que se logra una tasa de rechazo agudo menor del 15%, un perfil de seguridad muy aceptable con una función renal excelente en el primer año postrasplante. Además con este protocolo, la incidencia de rechazo agudo subclínico es prácticamente insignificante o muy baja. (177-178)

En aquellos pacientes con lesiones debidas a nefrotoxicidad por inhibidores calcineurínicos existe evidencia de que una disminución o supresión de esta clase de inmunosupresores puede atenuar la disfunción renal progresiva. (172-173)

Los inhibidores de la mTOR, como sirólimus y everolimus, por su potencia inmunosupresora, su capacidad antiproliferativa, la ausencia de nefrotoxicidad, el efecto antitumoral y el favorable perfil cardiovascular, podrían ser, al menos, teóricamente fármacos que podrían ser útiles para prevenir el proceso fibrótico de la NCI. Hay estudios comparando inhibidores m-TOR con inhibidores de la calcineurina, siendo introducidos los inhibidores m-TOR a los 3 meses postrasplante, que han demostrado beneficios con el tratamiento con inhibidores de m-TOR a largo plazo. (174)

Si bien los resultados de los estudios mencionados son alentadores, no existe de acuerdo sobre una recomendación definitiva y aún se requieren más estudios para definir de forma más precisa los beneficios y la seguridad de la retirada completa y precoz de los anticalcineurínicos.

1.5.2.- Control de factores no inmunológicos

Es necesario también incidir en los factores no-inmunológicos. Por lo tanto, es importante adecuar la edad del donante y del receptor, así como la masa renal. Es aconsejable, el ejercicio moderado y el control dietético para evitar el sobrepeso, así como tratar cuanto antes la hiperlipidemia y controlar adecuadamente la glucemia tanto en los pacientes diabéticos pretrasplante como en los que desarrollan diabetes de novo. El control de la HTA es fundamental, recomendando el uso de IECA y/o antagonista de los receptores de angiotensina (ARA II) en los casos que presenten proteinuria. Es posible que estos fármacos presenten algunas ventajas dada su acción preferencial para disminuir la presión intraglomerular, especialmente en pacientes con número reducido de nefronas e hiperfiltración glomerular, como en el caso del riñón trasplantado. (179)

1.5.3.- Tratamiento concomitante

La situación clínica de los pacientes con NCI es similar a la que presentan los enfermos con insuficiencia renal crónica de sus riñones propios. La dieta baja en proteínas y el perfecto control de la hipertensión arterial son medidas que favorecen el retraso de la progresión de la NCI.

El control de la anemia es muy importante, teniendo en cuenta, además, que pueden aumentar las necesidades de eritropoyetina (EPO) con el empeoramiento, existiendo una mayor resistencia a la EPO en los estadios finales. El control del producto calcio-fósforo es también fundamental.

Cuando el grado de deterioro de la función renal es muy importante (MDRD <15 ml/min) se debe comenzar la diálisis si el paciente tiene un mal control de la HTA, un mal estado de nutrición o si existe retención de agua y sal. (77,180)

2.- FALLECIMIENTO DEL PACIENTE CON INJERTO FUNCIONANTE

Los fallecimientos con el injerto funcionante debidas a enfermedades de origen cardiovascular, neoplasias e infecciones suponen el 30- 40% de las pérdidas del injerto. La causa más frecuente de mortalidad es la de origen cardiovascular, por lo que minimizar la acción de los factores de riesgo implicados en la arterioesclerosis es un reto muy importante para mejorar aún más la longevidad de los pacientes con trasplante renal. (181-182) Las neoplasias son la segunda causa de muerte en pacientes con injerto funcionante. La incidencia de cáncer en la población trasplantada renal es aproximadamente 10 veces superior a la de la población general y presentan una mayor agresividad del proceso neoplásico. El tratamiento inmunosupresor desempeña un papel importante en la incidencia de las neoplasias. El conocimiento de este proceso neoplásico, su prevención y tratamiento resultan esenciales para prolongar la supervivencia del paciente y del injerto y mejorar la calidad de vida. (184-186)

3.- RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA

En aproximadamente un 5% de los trasplantes recurre, la enfermedad primaria. La incidencia de la recurrencia y la repercusión sobre la función del injerto depende del tipo de nefropatía.

La glomeruloesclerosis segmentaria y focal recurre en un tercio de los casos y conlleva la pérdida del injerto en poco tiempo; la nefropatía IgA recurre con más frecuencia, casi en la mitad, pero con un mejor pronóstico por su evolución más lenta; la nefropatía diabética recurre en todos los pacientes diabéticos que han vivido lo suficiente para que se desarrolle clínicamente. Otras enfermedades que también recurren son la glomerulonefritis membranoproliferativa de los tipos I y II, la membranosa, el síndrome hemolítico-urémico y la oxalosis. (187).

RESUMEN

Los resultados del trasplante renal en los primeros doce meses han mejorado de manera espectacular en los últimos años gracias a los avances quirúrgicos, el mejor control de las infecciones, los cuidados médicos y sobre todo los avances en la inmunosupresión. Actualmente la supervivencia del injerto al año es aproximadamente del 90%, como ya se había dicho anteriormente. (6)

Sin embargo a largo plazo los resultados no han mejorado de la misma forma, de manera que cada año se pierden entre el 3-5% de los injertos, debido fundamentalmente a la nefropatía crónica del injerto, la muerte del paciente con injerto funcionante y la recidiva de la enfermedad renal primaria.

Inicialmente en el año 2000 se publicó un análisis de la supervivencia “proyectada” del injerto en 93.934 trasplantes renales realizados en EE.UU entre 1988 y 1996 y se concluyó que se había producido un aumento notable en la supervivencia de los injertos sobre todo a corto plazo pero también a largo plazo, tanto en los procedentes de donantes vivos como de cadáveres. (188) Esta mejoría fue observada también en los trasplantes realizados en Europa. El registro europeo del Collaborative Transplant Study (CTS) publicó ese mismo año que la vida media de los trasplantes de donante cadáver había pasado de 11,2 años en los realizados entre 1988/1990 a los 14,9 años en 1994-96 y de 10,8 a 16,5 años entre los trasplantes de donante vivo con un haplotipo HLA idéntico. (189)

Por el contrario, en un trabajo de 2004 otros autores volvieron a analizar la supervivencia del injerto en los trasplantes realizados en EE.UU. entre 1988 y 1996, lo que les permitió hacer un seguimiento durante más tiempo de su evolución; encontraron que la vida media real obtenida era más corta que la proyectada en el trabajo anterior del año 2000, siendo sus conclusiones menos optimistas ya que apenas hallaron mejoría a lo largo de esos años salvo para los retrasplantes. (7)

En un análisis reciente no se ha observado mejoría de los resultados a largo plazo en los trasplantes realizados en EE.UU entre 1995 y 2000, a pesar de haberse beneficiado de los nuevos tratamientos inmunosupresores, fundamentalmente de la asociación de micofenolato de mofetilo y de inhibidores de la calcineurina, lo que ha reducido el número de rechazos agudos a cifras inferiores al 20%, cuestión que se suponía que iba a influir en la disminución de la tasa de pérdidas de injertos por rechazo crónico, con el consiguiente aumento de la expectativa de vida media de los injertos. (15)

Por tanto, la mejoría en los resultados obtenidos a corto plazo no se puede extrapolar a largo plazo. Así, analizando las curvas de supervivencia de los injertos renales a largo plazo, se observa de manera constante una pérdida de los mismos a lo largo del tiempo y, aunque en los últimos años ha habido una paulatina disminución de estas pérdidas, ha sido en una proporción menor a la conseguida para el primer año postrasplante.

La prevención de la nefropatía crónica del injerto, el control de los factores de riesgo cardiovascular y la minimización de la inmunosupresión para disminuir la incidencia de tumores y la gravedad de las infecciones nos ayudarán a aumentar la supervivencia a largo plazo del injerto.

Sin embargo, otros factores como el constante aumento de la edad de donante y receptor van a ser factores negativos para conseguir ese aumento de supervivencia. Es importante resaltar que la edad de los donantes ha aumentado de manera notable en los últimos años de hecho, en un estudio realizado por el grupo Madrid-trasplante al cual nosotros pertenecemos la edad media de los donantes desde el año 2008 hasta el año 2011 estaba en torno a 51-53 años, sin embargo a principios de los años 90 la edad media se encontraba entre 30 -40 años. (figura 2) (datos no publicados)

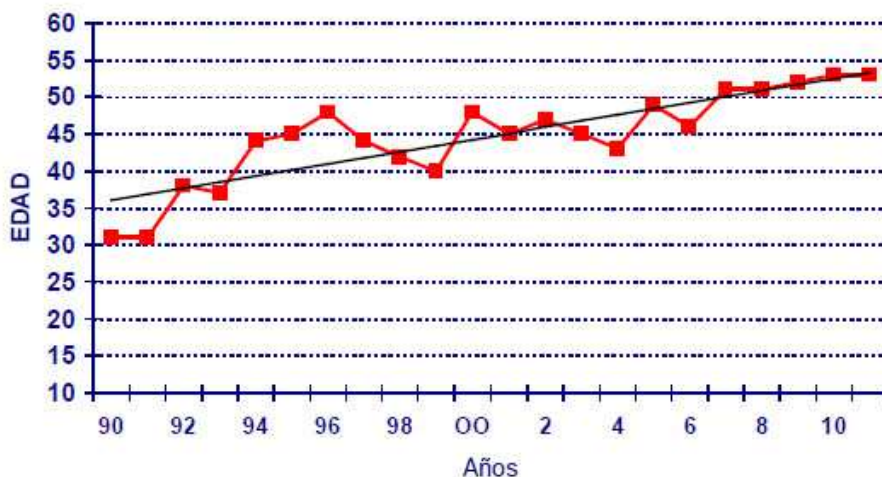


Fig 2.- Edad media de los donantes de cadáver desde el año 1990 hasta el año 2011

La mayoría de los estudios realizados para valorar los factores que influyen en la supervivencia del trasplante renal a largo plazo son estudios multicéntricos, por lo que debemos tener en cuenta el efecto centro, es decir, son diferentes centros en los cuales se llevan a cabo distintos protocolos de actuación, tratamiento e inmunosupresión en los pacientes trasplantados renales. Nuestro estudio se ha llevado a cabo en un solo centro, solventando de esta manera las desventajas de este tipo de estudios. Es un estudio retrospectivo basado en un protocolo bien definido de inmunosupresión y de recogida de datos.

El programa de trasplante de nuestro Hospital se inició en Julio de 1985. Desde entonces se han realizado más de 1000 trasplantes. Parecía el momento adecuado para revisar nuestros resultados, valorar las causas de pérdida del injerto renal y poner las medidas adecuadas para mejorar nuestros resultados. Sólo se ha analizado una curva de supervivencia de nuestros resultados por el grupo de Madrid-trasplante durante la época 2000-2012 donde se comparaba nuestra supervivencia del injerto renal procedente de donante cadáver en el primer trasplante con el resto de grupos a nivel global, obteniendo nosotros una supervivencia del 73% y el resto del 55% a los 10 años. (figura 3) (datos no publicados)

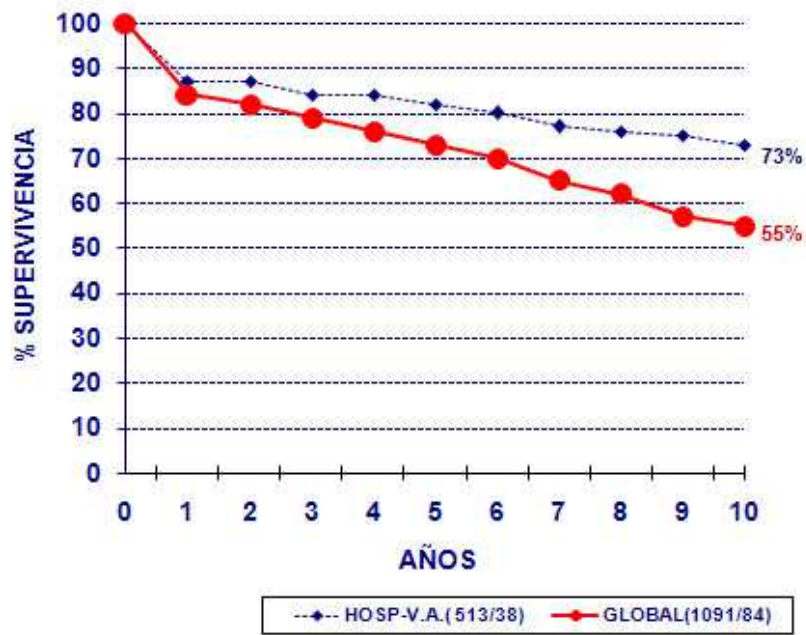


Fig. 3.- Curva comparativa de la supervivencia del injerto renal durante el año 2000-2012 entre Murcia y a nivel global.

En definitiva, puesto que el equipo médico y quirúrgico ha mantenido criterios homogéneos en lo referente a la cirugía y a los cuidados y control de paciente trasplantado (todos siguen controles en nuestro Hospital mientras funciona el injerto) y el protocolo inmunosupresor ha variado mínimamente creemos que los resultados pueden tener un gran valor.

OBJETIVOS

- 1.- Conocer la supervivencia del injerto renal de donante cadáver a los 120 meses del trasplante y analizar las causas de pérdida del injerto.
- 2.- Comparar la supervivencia del injerto renal y las causas de pérdida del mismo a los 60 meses entre 2 décadas bien diferenciadas: 1985-1995/1996-2005.
- 3.-Tras excluir aquellos injertos perdidos en los primeros 6 meses, valorar todos aquellos factores que podrían influir en la supervivencia del injerto a largo plazo.
- 4.- Valorar la evolución de la función renal a lo largo del tiempo comparando aquellos factores que habían influido significativamente en la supervivencia del injerto a los 10 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población:

- Todos los trasplantes de donante cadáver realizados desde el 30/07/1985 hasta el 31/12/2005 en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, finalizando el estudio en diciembre de 2010.
- Criterios generales de exclusión:
 - Trasplantes combinados (trasplante páncreas-riñón, trasplante hepatorenal, trasplante cardiorrenal).
 - Trasplantes de donante vivo.
- Fueron analizados en 3 grupos:
 - 1.- Realizados entre el 30/07/1985 y el 31/12/2000, sin censurar ningún trasplante, para analizar la supervivencia global a los 10 años y las causas de pérdida del injerto.
 - 2.- Divididos en 2 períodos para valorar supervivencia del injerto y ver si existían diferencias en las causas de pérdida del mismo:
 - Trasplantes realizados entre 30/07/1985 y el 31/12/1995.
 - Trasplantes realizados entre el 1/01/1996 y el 31/12/2005.
 - 3.- Todos los trasplantes realizados entre el 30/07/1985 y el 31/12/2005 y funcionantes a los 6 meses de su realización fueron analizados para valorar los factores que influían en la supervivencia a largo plazo del injerto. En este grupo fueron analizados los siguientes parámetros (Ver anexo 1):
 - ❖ Parámetros epidemiológicos:
 - Donante:
 - Edad
 - Sexo
 - Riñón local/enviado
 - Causa de muerte traumática/cerebrovascular/Otras.
 - Receptor:
 - Edad
 - Sexo
 - Transfusiones pre-trasplante
 - Tiempo en diálisis
 - Tratamiento con Eritropoyetina en diálisis
 - PRA máximo
 - PRA último
 - Paciente fumador > 5 años

- Enfermedad original (glomerulonefritis crónica, Pielonefritis, Nefroesclerosis, Poliquistosis renal, Síndrome de Alport, otros)

- Datos peritrasplante:

- Tiempo de isquemia fría
- Tratamiento de inducción (OKT3, anticuerpos monoclonales anti IL2, Ninguno)
- Tratamiento inmunosupresor actual (Esteroides, Tacrolimus, Ciclosporina, Azatriopina, Micofenolato, Sirolimus, Everolimus)
- Si ha habido cambio en el tratamiento inmunosupresor (Si es sí por qué causa: rechazo agudo, toxicidad, neoplasia, efectos secundarios, otra causa)
- Número de trasplante
- Grupo sanguíneo
- Número de incompatibilidades HLA DR.
- Número de incompatibilidades HLA B.
- Número de incompatibilidades HLA A.
- Retraso en la función inicial del injerto
- Rechazo agudo precoz
- Rechazo agudo tardío
- Nefrotoxicidad
- Complicaciones quirúrgicas
- Diabetes mellitus
- Dislipemias
- HTA
- Estenosis de la arteria renal
- Recidiva de la nefropatía
- Efectos secundarios
- Enfermedad por CMV
- Hepatitis C
- Hepatitis B
- Pielonefritis aguda
- Neoplasia

❖ Parámetros analíticos: Determinar los niveles de creatinina y MDRD.

❖ Determinar los factores que influyen en la supervivencia del trasplante renal: Riñón local/enviado, rechazo agudo precoz, rechazo agudo tardío, PRA máximo/PRA último, retraso en la función inicial del injerto, causa de muerte del donante: traumática/cerebrovascular, edad del donante, enfermedad por CMV, pielonefritis aguda, número de incompatibilidades HLA, tiempo de isquemia fría, transfusiones pretrasplante, sexo del receptor, sexo del donante, edad del receptor, virus hepatitis C.

En cuanto a los factores analizados se definen los siguientes de esta forma:

- Riñón local al extraído en nuestro Hospital y Riñón enviado al extraído en otro Hospital.
- Se denomina rechazo agudo precoz a aquel que se produce durante el 1º año postrasplante y rechazo agudo tardío a aquel que se produce pasado el 1º año postrasplante.
- PRA máximo: tasa de anticuerpos citotóxicos más elevada que el paciente ha obtenido con sueros históricos.
- PRA último: última tasa de anticuerpos citotóxicos que el paciente ha obtenido antes del trasplante.
El título de anticuerpos citotóxicos se mide cada 3 meses.
- Retraso en la función inicial del injerto: Se denomina retraso en la función inicial del injerto a la necesidad del paciente de recibir hemodiálisis o diálisis peritoneal en la primera semana postrasplante ante la no mejoría de la función renal.
- Tiempo de isquemia fría: intervalo transcurrido en horas, entre la perfusión del órgano con la solución de preservación fría a -4°C y desclampaje arterial en el receptor
- Efectos secundarios: aumento de enzimas hepáticas, mielotoxicidad, alteraciones gastrointestinales, osteoporosis, miopatía esteroidea, necrosis ósea avascular, alopecia, hirsutismo, hiperplasia gingival, alteraciones gastrointestinales, síntomas neurológicos (temblor, parestesias, cefalea, convulsiones), urticaria.

METODOLOGÍA APLICADA PARA LA RECOGIDA DE CREATININAS Y MDRD:

Los niveles de creatinina en plasma se recogieron a los 6 meses, al año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años y 10 años.

Para medir el índice de filtrado glomerular (IFG) se hizo mediante la fórmula MDRD, que estima el IFG usando los niveles de creatinina, urea y albúmina en plasma, la edad y el sexo. Los niveles de MDRD fueron también recogidos a los 6 meses, al año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años y 10 años.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis de varianza para medidas repetidas. Análisis de varianza con factores y covariables asociados complementado con comparaciones de medias dos a dos.

Para comparar variables cualitativas se ha realizado el test de la Chi cuadrado de Pearson complementado con un análisis de residuos y para comparar variables cuantitativas se ha realizado mediante el contraste de coeficiente de correlación de Pearson. Se considera una $p < 0,05$ como el valor para determinar la significación estadística. Se utilizó para el análisis estadístico el programa SPSS 15.0 para Windows.

ANEXO 1. TABLA DE RECOGIDA DE DATOS

DONANTE

Edad: **Sexo:**

Riñon: Local

 Enviado

Causa de la muerte: Traumática
 Cerebrovascular
 Otras

RECEPTOR

Edad: **Sexo:**

Transfusiones pre-trasplante: Sí No

Tiempo en diálisis (meses):

Tratamiento con Eritropoyetina: Sí No

PRA máximo/último:

Paciente fumador >5 años Sí No

Enfermedad original:

- Glomerulonefritis crónica
- Pielonefritis
- Nefroangioesclerosis
- Poliquístico
- Síndrome de Alport
- Otras

DATOS PERITRASPLANTE

Tiempo de isquemia fría (horas):

Tratamiento de Inducción:

Globulina antilinfocitaria o monoclonales OKT3

Anticuerpos monoclonales anti IL2

Ninguna

Tratamiento Inmunosupresor (Actual):

Esteroides

Tacrólimus

CsA

Azatriopina

Micofenolato mofetil (MMF)

Micofenolato sódico

Sirolimus

Everolimus

¿Ha habido cambio del Tratamiento Inmunosupresor?

No

Sí

Causa:

Rechazo agudo

Toxicidad

Neoplasia

Efectos secundarios

Otra causa

Número de trasplante:

Grupo sanguíneo idéntico Sí No

Número de incompatibilidades HLA DR:

Número de incompatibilidades HLA B:

Número de incompatibilidades HLA A:

Retraso en la función inicial del injerto: Sí No

Rechazo agudo precoz/tardío: Precoz: Sí No

Tardío: Sí No

Fecha del Trasplante:

Meses de duración del injerto (meses):

Pérdida del injerto: Sí No

Nefrotoxicidad: Sí No

Complicaciones quirúrgicas: Sí No

Diabetes: Sí No

Dislipemias: Sí No

HTA: Sí No

Estenosis de la arteria renal: Sí No

Recidiva de la nefropatía: Sí No

Efectos secundarios: Sí No

Enfermedad por CMV: Sí No

Hepatitis C: Sí No

Hepatitis B: Sí No

Pielonefritis aguda: Sí No

Neoplasia: Sí No

	6 Meses	1año	2años	3años	4años	5años	6años	7años	8años	9 años	10años
Creatinina											
MDRD											

RESULTADOS

1.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS TRASPLANTES REALIZADOS ENTRE 30/07/1985 - 31/12/2000 Y SEGUIDOS HASTA EL 31/12/2010.

- Fueron excluidos 10 injertos renales. (tabla 1) Fueron analizados 403 trasplantes de los cuales a los 120 meses sobrevivieron 223 injertos renales, un 55,33% del total. (figura 4)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
Trasplante donante vivo	0
Trasplante páncreas-riñón	2
Trasplante cardiorrenal	2
Trasplante hepatorenal	0
Pérdidas de seguimiento	6

Total: 10

Tabla 1.- Tabla con los diferentes criterios de exclusión en pacientes trasplantados desde 30/07/1985 – 31/12/2000.

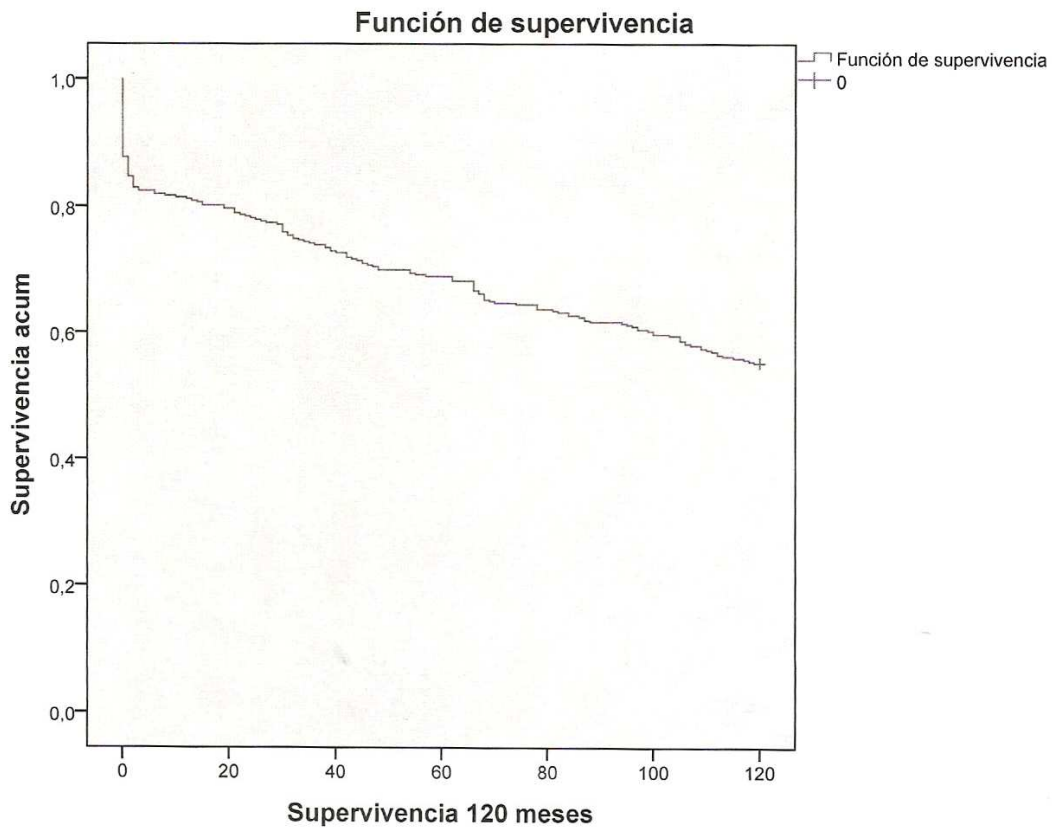


Fig.4.- Curva de supervivencia del injerto renal a los 120 meses del trasplante. (n=403)

- Análisis detallado de las pérdidas en los 12 primeros meses (18,8% de pérdidas con respecto al total de trasplantes) (tabla 2 y figura 5)

Meses	% pérdidas	Total pérdidas
1	65,80	50
2	15,80	12
3	9,21	7
4	2,63	2
6	2,63	2
8	1,31	1
10	1,31	1
12	1,31	1

Totales 100% n = 76

Tabla 2.- Tabla con porcentaje y total de pérdidas a los 12 meses

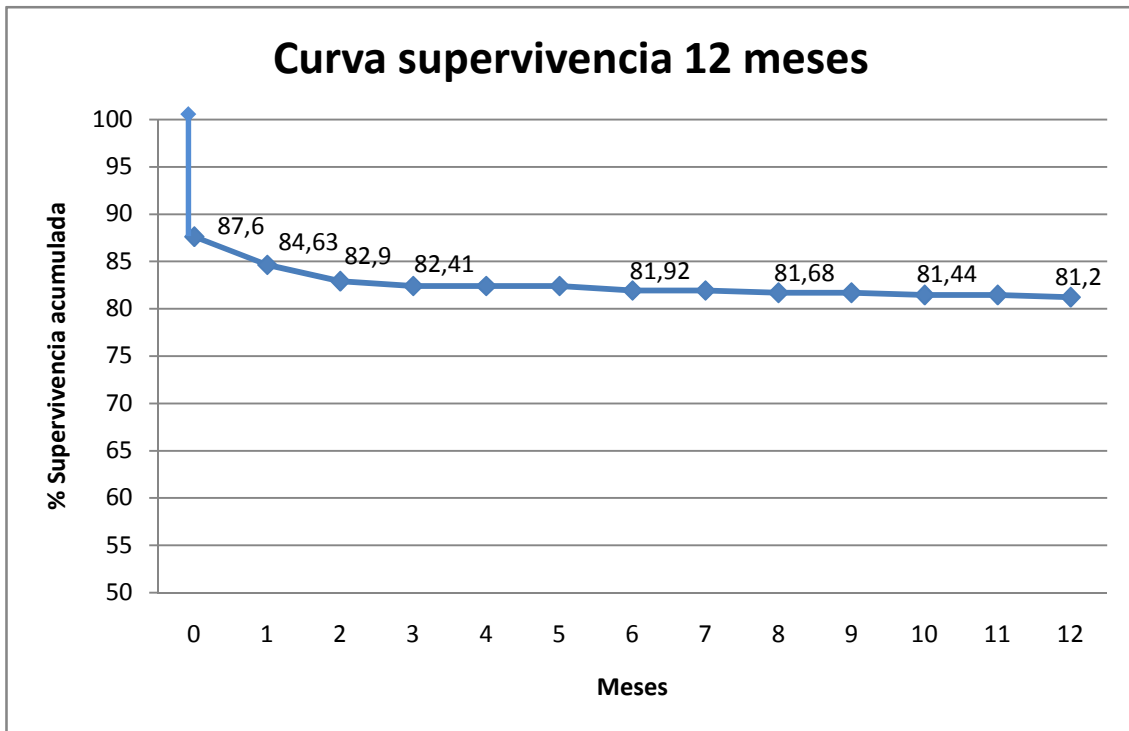


Fig.5.- Curva detallada de la supervivencia a los 12 meses (n =76)

Como se puede ver se pierde un 65.8 % de los injertos renales en el primer mes, que suponen la gran mayoría de pérdidas durante el primer año.

- Análisis de causa de pérdida del injerto en este período:
 - a) Causa de pérdida del injerto con respecto al total de trasplantes realizados (180 pérdidas /403 trasplantes). (tabla 3)

Éxito del paciente con riñón funcional de causa cardiovascular	0,99% (n = 4)
Éxito del paciente con riñón funcional de causa neoplásica	1,24% (n = 5)
Rechazo crónico	22,08% (n = 89)
Toxicidad por fármacos	0% (n=0)
Recidiva de la enfermedad original	0,5% (n=2)
Glomerulonefritis de novo	0,25% (n=1)
Otras causas	0,75% (n=3)
Trombosis vascular	8,68% (n=35)
Éxito (sepsis)	3,72% (n=15)
Causa desconocida	0% (n=0)
Rechazo hiperagudo	0,5% (n=2)
Rechazo agudo	2,48% (n=10)
Complicaciones técnicas	1,74% (n=7)
No funcional	1,24% (n=5)
Éxito del paciente con riñón funcional (otras causas)	0,5% (n=2)
TOTAL:	44,67% (n= 180)

Tabla 3.-Tabla con las diferentes causas de pérdida del injerto renal durante el período 30/07/1985 – 31/12/2000 con respecto al total de trasplantes renales (44,67% de pérdidas).

b) Análisis de causa de pérdida del injerto con respecto al total de pérdidas. (figura 6)

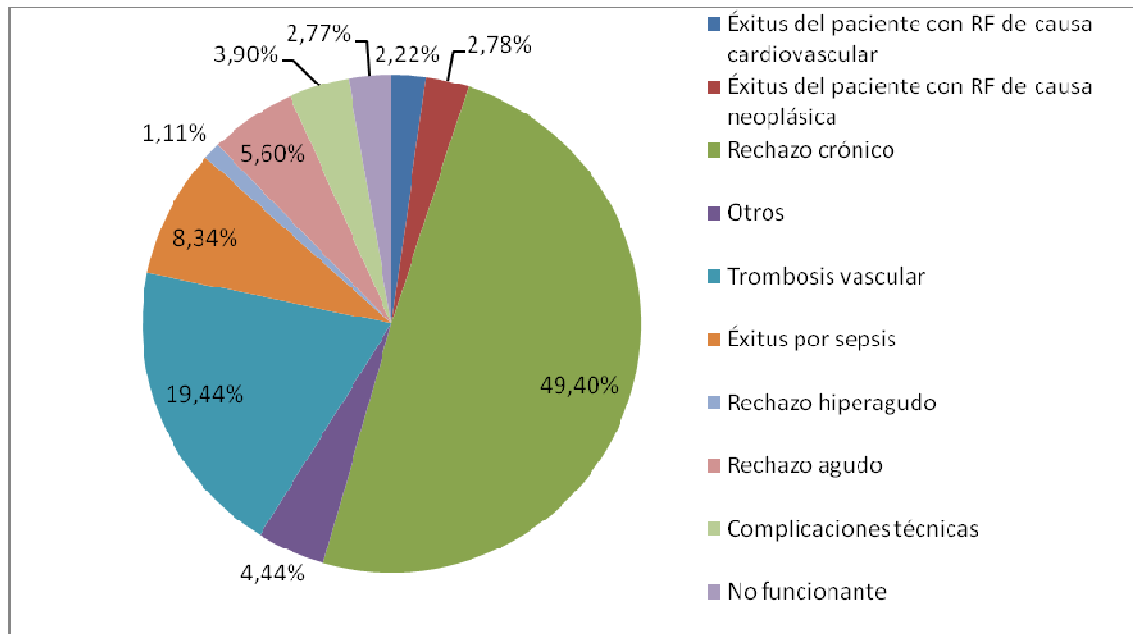


Fig.6.- Diagrama sectorial. Causa de pérdida del injerto renal durante el período 30/07/1985 – 31/12/2000.

Nótese como casi la mitad de las pérdidas fue por rechazo crónico y aproximadamente un 20% por trombosis vascular. Si sumamos las causas: trombosis vascular, éxito por sepsis, rechazo hiperagudo, rechazo agudo, complicaciones técnicas y no funcionantes supondrían un 41,16% del total. Solamente un 2,78% fue por causa neoplásica y un 2,2% por causa cardiovascular.

2.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS PERIODOS: 30/07/1985 – 31/12/1995 Y 1/01/1996- 31/12/2005 Y SEGUIDOS HASTA EL 31/12/2010.

En el período desde julio de 1985 hasta diciembre de 1995 fueron excluidos 3 trasplantes y en el período de enero de 1996 hasta diciembre de 2005 fueron excluidos 42 trasplantes. (tabla 4) Fueron analizados 199 trasplantes en el primer período y 439 trasplantes en el segundo período. Al comparar las 2 curvas de supervivencia a los 5 años del trasplante renal, el resultado fue estadísticamente significativo con una $p < 0,05$, siendo la supervivencia mayor en los trasplantes del segundo período. En este grupo la supervivencia fue del 77,9% (342 trasplantes) a los 5 años, mientras que en el primer grupo la supervivencia fue del 61,3% (122 trasplantes). (figura 7)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN		
	jul-85/dic-95	ene-96/dic-05
Trasplante donante vivo	0	4
Trasplante páncreas-riñón	0	17
Trasplante cardiorenal	0	2
Trasplante hepatorenal	0	11
Pérdidas de seguimiento	3	8
TOTAL	3	42

Tabla 4.- Tabla con los diferentes criterios de exclusión en pacientes trasplantados en los 2 períodos: 30/07/1985 – 31/12/1995 Y 1/01/1996- 31/12/2005

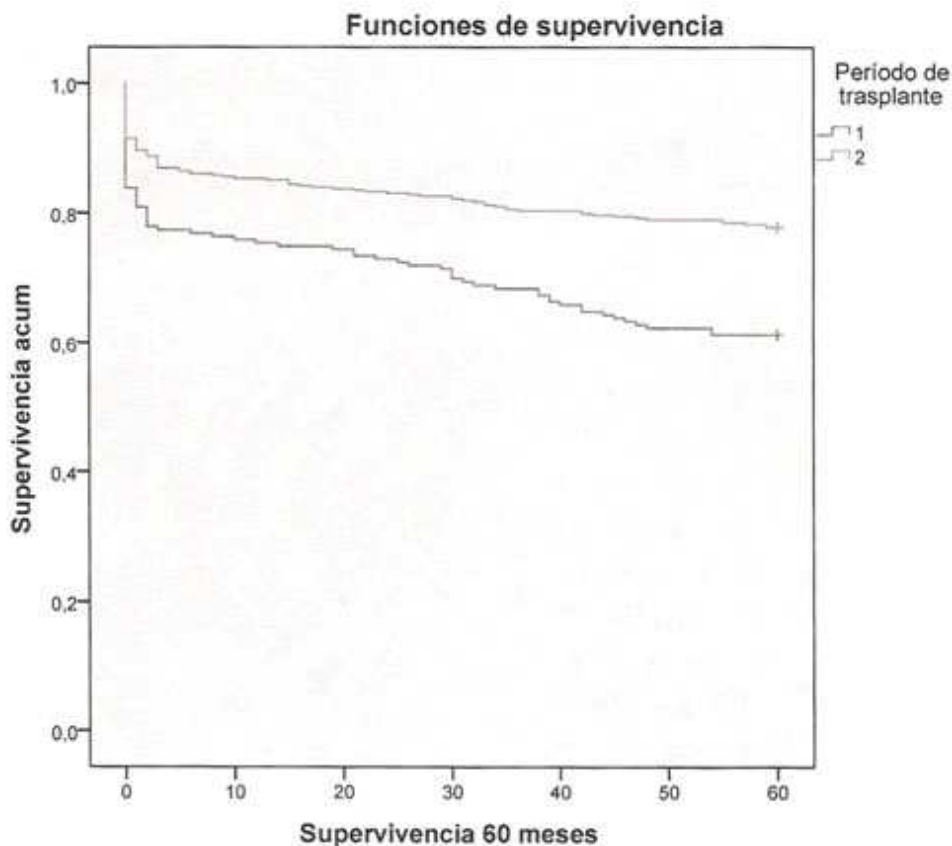


Fig.7.- Curva comparativa de supervivencia del injerto renal a los 60 meses con 2 períodos: primer período 30/07/1985-31/12/1995 y segundo período 1/01/1996-31/12/2005.

a) Causa de pérdida del injerto con respecto al total de trasplantes renales (Primer período 77 pérdidas/199 trasplantes y segundo período 97 pérdidas/439 trasplantes). (tabla 5)

	Primer Período: julio1985/Diciembre 1995	Segundo Período: enero1996/diciembre 2005
Éxito del paciente con riñón funcionante de causa cardiovascular	0,5% (n=1)	0,91 % (n=4)
Éxito del paciente con riñón funcionante de causa neoplásica	0,5% (n=1)	1,37% (n=6)
Rechazo crónico	13,07% (n=26)	4,33% (n=19)
Toxicidad por fármacos	0% (n=0)	0% (n=0)
Recidiva de la enfermedad original	0,5% (n=1)	0% (n=0)
Glomerulonefritis de novo	0,5% (n=1)	0% (n=0)
Otras causas	0% (n=0)	1,36% (n=6)
Trombosis vascular	13,07% (n=26)	5,47% (n=24)
Éxito (sepsis)	2,52% (n=5)	3,64% (n=16)
Causa desconocida	0% (n=0)	0% (n=0)
Rechazo hiperagudo	1% (n=2)	0% (n=0)
Rechazo agudo	3,02% (n=6)	1,6% (n= 7)
Complicaciones técnicas	2,52% (n=5)	1,37% (n=6)
No funcionante	1% (n=2)	1,37% (n= 6)
Éxito del paciente con riñón funcionante (otras causas)	0,5% (n=1)	0,68% (n=3)
TOTAL:	38,7% (77 pérdidas/199 trasplantes)	22,1% (97 pérdidas/ 439 trasplantes)

Tabla 5.- Tablas comparativas entre los 2 períodos del trasplante renal (30/07/1985-31/12/1995 y 1/01/1996-31/12/2005) a los 5 años del trasplante entre las diferentes causas de pérdida del injerto renal con respecto al total de trasplantes renales.

Podemos observar como el éxito del paciente con riñón funcionante de causa cardiovascular y neoplásica aumenta ligeramente en el segundo período. En cuanto al rechazo crónico disminuye en el segundo período de manera muy destacada pasando de

un 13,07% a un 4,33%, así como las trombosis vasculares de un 13,07% a un 5,47%. Aumentan el número de éxitus por sepsis en el segundo período de un 2,52% a un 3,64%. Disminuyen los rechazos agudos en el segundo período de un 3,03% a un 1,6% y el número de rechazos hiperagudos pasando de un 1% a un 0%. Disminuyen las complicaciones técnicas en el segundo período de un 2,52% a un 1,37% y aumentan el número de riñones no funcionantes de un 1% a un 1,37%.

- b) Análisis de causa de pérdida del injerto renal con respecto al total de pérdidas (Primer período un 38,7% de pérdidas con respecto al total de trasplantes/Segundo período un 22,1% de pérdidas con respecto al total de trasplantes). (figura 8)

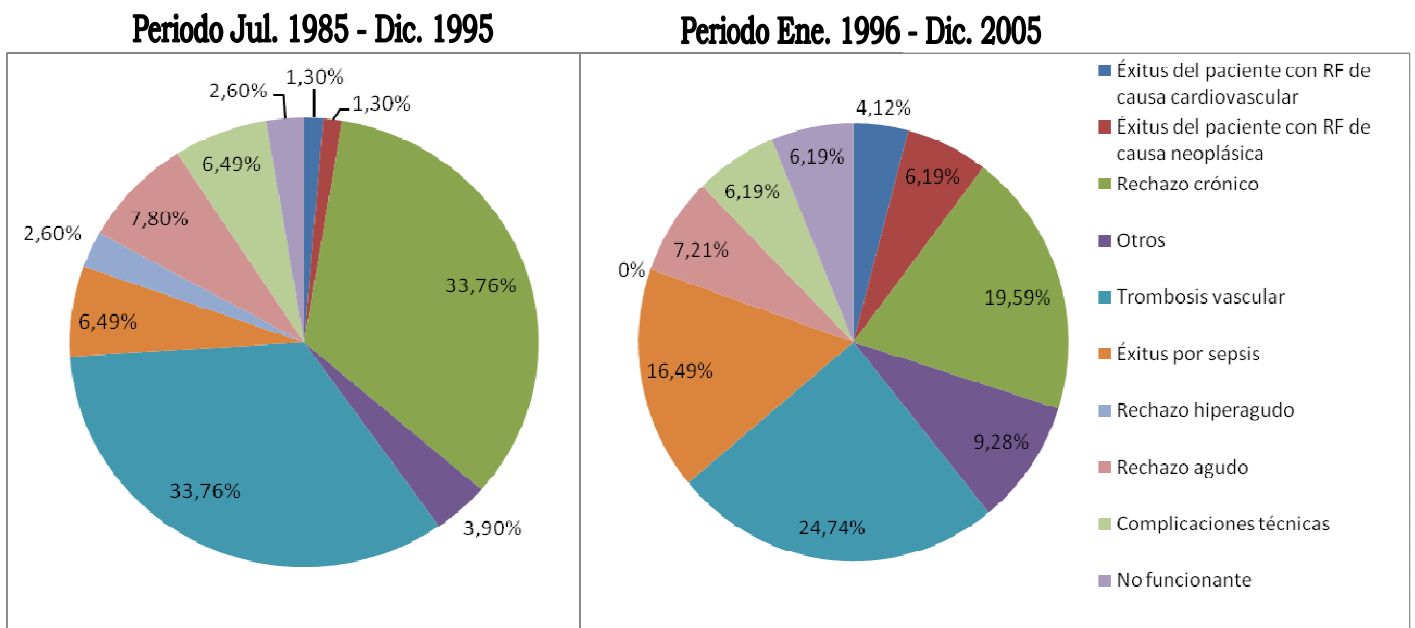


Fig.8.- Diagramas sectoriales comparativos entre los 2 períodos del trasplante renal (30/07/1985-31/12/1995/ y 1/01/1996-31/12/2005) a los 5 años del trasplante entre las diferentes causas de pérdida del injerto renal.

Nótese como el rechazo crónico disminuye en el segundo período de un 33,76% a un 19,59%, así como las trombosis vasculares de un 33,76% a un 24,74%. Aumentan de manera muy notable en el segundo período el éxitus del paciente con riñón funcional de causa cardiovascular de un 1,3% a un 4,12%, el éxitus del paciente con riñón funcional de causa neoplásica de un 1,3% a un 6,19%, los éxitus por sepsis de un 6,49% a un 16,49%. Disminuye en el segundo período el rechazo hiperagudo de un 2,6% a un 0%, el rechazo agudo ligeramente de un 7,8% a un 7,21% y las complicaciones técnicas de un 6,49% a un 6,19%. El número de injertos no funcionantes aumentan el segundo período de un 2,6% a un 6,19%.

3.-ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN EL PERÍODO 30/07/1985 – 31/12/2005 Y SEGUIDOS HASTA 31/12/2010.

Fueron excluidos 152 trasplantes. (tabla 6) El total de trasplantes que podrían ser incluidos en el estudio eran 531, sin embargo de éstos hubieron 118 pacientes donde no se pudieron analizar con detalle los factores que influyeron en la supervivencia del injerto renal a largo plazo y evolución de creatinina y MDRD-4 por pérdida de la historia antigua aunque si se siguen en consulta, por lo fueron finalmente analizados 413 injertos, un 77,77% del total de trasplantes que podrían ser incluidos en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (jul-85/dic-2005)

Trasplante donante vivo	n = 4
Trasplante páncreas-riñón	n = 17
Trasplante cardiorenal	n = 2
Trasplante hepatorenal	n = 11
Traslados por cambio de domicilio	n = 11
Pérdida del injerto renal o éxitus a los 6 meses	n = 107

Total: 152

Tabla 6.- Tabla con los diferentes criterios de exclusión en pacientes trasplantados desde 30/07/1985 – 31/12/2005

PARÁMETROS EPIDEMIOLÓGICOS

- Características del donante:
 - ❖ La edad media era de 38,93 años \pm 17,34 (4-74). En el 84,26% la edad del donante era \leq 60 años y en el 15,01% la edad del donante era $>$ 60 años.
 - ❖ Sexo: Varones el 61,75% y mujeres el 36,8%.
 - ❖ Riñón local/enviado. Riñones de procedencia local fueron el 64,64% y enviados el 30,75%.
 - ❖ Causa de muerte del donante: En el 44,8% fue por causa traumática, por accidente cerebrovascular el 44,8% y por otras causas el 7,7%.
- Características del receptor:
 - ❖ Edad media del receptor: 43,61 años \pm 11,85 (17-70).
 - ❖ Sexo. Eran varones el 61,25% y mujeres el 38,75%.
 - ❖ Transfusiones pre-trasplante. Recibieron transfusiones el 63,68% y no recibieron el 36,32%.
 - ❖ Tiempo medio en diálisis (meses) fue de 40,61 meses \pm 41,23 (1-296).
 - ❖ Recibieron tratamiento con eritropoyetina pre-trasplante el 68,52% y no recibieron tratamiento con eritropoyetina el 27,84%.

- ❖ PRA máximo: El 75,78% presentaron un PRA < 10% y el 21,55% presentaron un PRA > 10%.
- ❖ PRA último: El 90,31% presentaron un PRA < 10% y el 7,02% presentaron un PRA > 10%.
- ❖ Eran fumadores el 18,16% y no eran fumadores el 81,84%.
- ❖ Como enfermedad original presentaban:
 - Glomerulonefritis crónica el 40,68%
 - Pielonefritis crónica el 7,26%
 - Nefroangioesclerosis el 2,42%
 - Riñones poliquísticos el 12,83%
 - Síndrome de Alport el 0,24%
 - Otras causas el 36,57%.

Datos peritrasplante:

- ❖ Tiempo de isquemia fría. El tiempo medio era de 17,59 horas \pm 7,1 (3-41).
- ❖ Con respecto al tratamiento de inducción recibido:
 - ✓ OKT 3 el 1,45%
 - ✓ Anticuerpos monoclonales anti-IL2 el 15,50%
 - ✓ No recibieron ningún tratamiento de inducción el 83,05%.

- ❖ En cuanto al tratamiento inmunosupresor actual que reciben:
 - ✓ Esteroides el 96,61%.
 - ✓ Inhibidores de la calcineurina: Tacrolimus y Ciclosporina el 93,22%.
 - ✓ Antiproliferativos: Azatiopina y Micofenolato el 84,98%.
 - ✓ Inhibidores de la m-TOR: Sirolimus y Everolimus el 6,29%.

- ❖ En el 56,66% hubo cambio del tratamiento inmunosupresor, en cuanto a la causa del cambio:
 - ✓ 58 casos por rechazo agudo
 - ✓ 45 casos por toxicidad
 - ✓ 16 casos por neoplasia
 - ✓ 117 casos por efectos secundarios.
 - ✓ 66 casos por otra causa.

En 234 pacientes hubo cambio del tratamiento inmunosupresor, pero hubo un total de 302 casos a los que se les hizo cambio, la causa es porque hubo pacientes en los que se les cambió el tratamiento en más de una ocasión.

- ❖ Número de trasplante. El 87,4 % era su primer trasplante, mientras que el 12,6% era el segundo trasplante.
- ❖ Grupo sanguíneo: Presentaban el 87,65% grupo sanguíneo idéntico y no presentaban grupo sanguíneo idéntico el 12,11%.
- ❖ Número de incompatibilidades HLA: De 0-2 incompatibilidades un 39,71%, de 3-4 incompatibilidades un 53,03% y de 5-6 incompatibilidades un 7,26%.
- ❖ Retraso en la función inicial del injerto: En el 72,88% no hubo RFI y en el 26,88% presentaron RFI.
- ❖ Rechazo agudo precoz: El 50,6% presentaron rechazo agudo precoz y en el 49,4% no hubo rechazo.
- ❖ Rechazo agudo tardío: En el 10,65% presentaron rechazo agudo tardío y en el 89,35% no hubo rechazo.
- ❖ Presentaron nefrotoxicidad el 25,90%.
- ❖ Complicaciones quirúrgicas el 35,35%.
- ❖ Diabetes mellitus el 48,18%.
- ❖ Dislipemias el 62,95%.
- ❖ HTA el 94,91%.
- ❖ Estenosis de la arteria renal el 0,72%.
- ❖ Recidiva de la nefropatía el 0,48%.
- ❖ Efectos secundarios el 61,25%.
- ❖ Virus C el 6,29%.

- ❖ Virus B el 0,24%.
- ❖ Enfermedad/Infección por CMV el 12,59%
- ❖ Infección urinaria/Pielonefritis aguda el 44,55%
- ❖ Neoplasia el 9,44%.

Todos estos factores fueron recogidos en cualquier momento durante la evolución del estudio. En la mayoría era su primer trasplante, presentaban grupo sanguíneo idéntico y no hubo necesidad de hemodiálisis. La mitad presentaban 3-4 incompatibilidades. Hubo complicaciones quirúrgicas en un 35% de injertos, en la mitad aproximadamente hubo rechazo agudo precoz, en torno a un 10% rechazo agudo tardío y presentaron nefrotoxicidad un 25%. Casi la mitad de los pacientes eran diabéticos, casi un 95% hipertensos y un 63% dislipémicos. Hubo pocos pacientes con estenosis de la arteria renal (0,72%), recidiva de la nefropatía (0,48%) y Virus C (6,29%) y B (0,24%). Se produjeron efectos secundarios en el 61,25% de los pacientes. Hubo enfermedad/infección por CMV en el 12,59%, pielonefritis aguda/ITU en el 44,55% y neoplasia en el 9,44%.

Con respecto a los factores que influyeron en la supervivencia del trasplante renal a largo plazo, presentaron significación estadística ($p < 0,05$) los siguientes:

- Causa de muerte del donante. La supervivencia del injerto renal es mayor en los trasplantes procedentes de un donante cuya causa de la muerte fue traumática. Se observa en la curva de Kaplan-Meier que esta mayor supervivencia comienza a partir de los 140 meses aproximadamente. (figura 9)

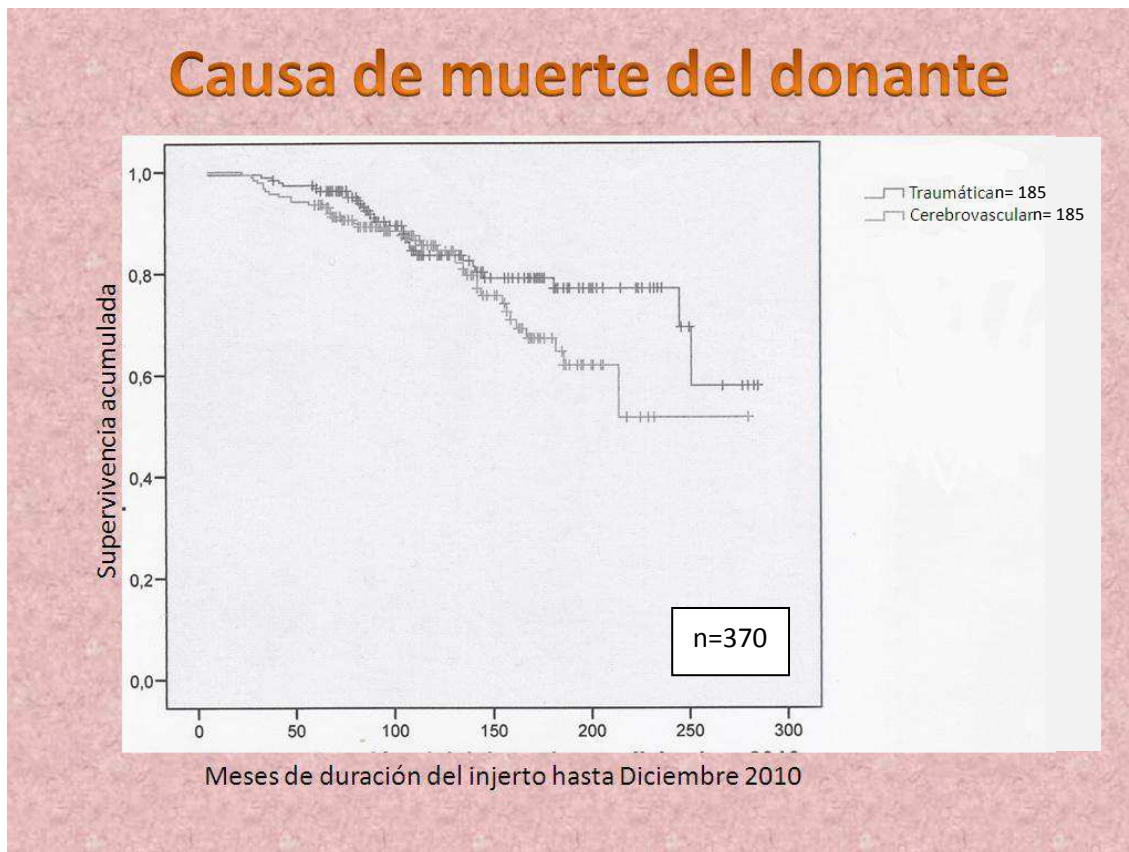


Fig.9.- Curva de supervivencia del injerto renal en relación con causa de muerte del donante: traumática / cerebrovascular (n=370).

- Riñón del donante. Se observa que sobreviven más los trasplantes de riñones locales y esta mayor supervivencia comienza de manera aproximada a partir de los 75 meses. (figura 10)

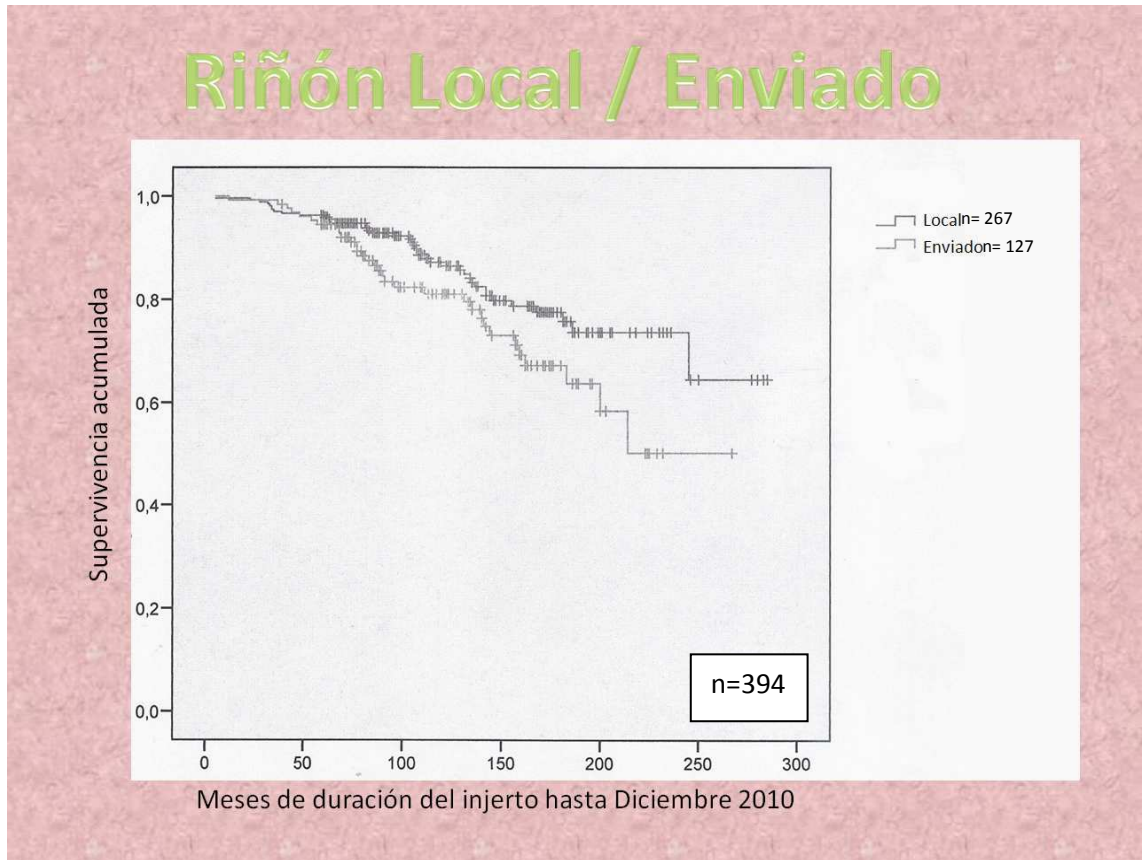


Fig.10.- Curva de supervivencia del injerto renal en relación con riñón local/enviado (n=394).

- Hay mayor supervivencia en los trasplantes procedentes de donantes con edad ≤ 60 años. Esta mayor supervivencia se objetiva desde etapas muy iniciales, aproximadamente a partir de los 30 meses. (figura 11)

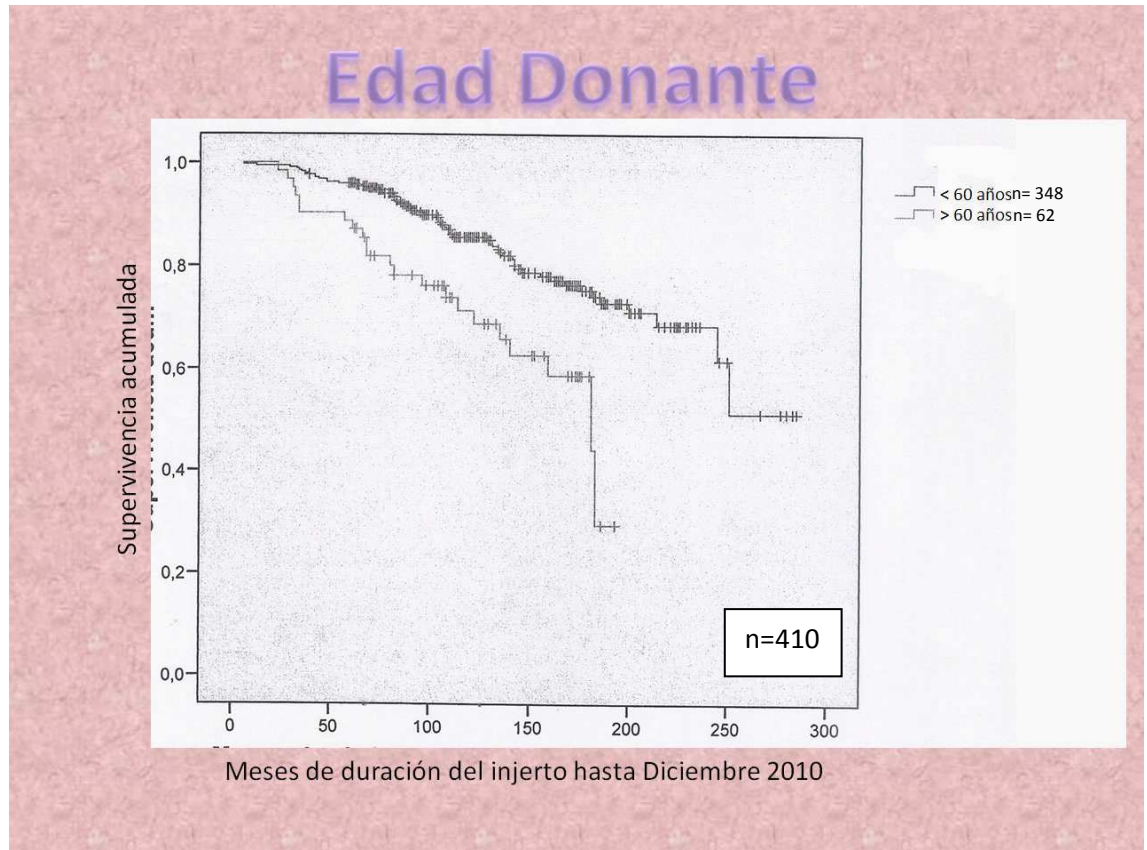


Fig.11.- Curva de supervivencia del injerto renal en relación con edad del donante (n=410).

- Sobreviven más los injertos que no han presentado rechazo agudo tardío. Desde el inicio del trasplante se observa en la curva esta mayor supervivencia. (figura 12)

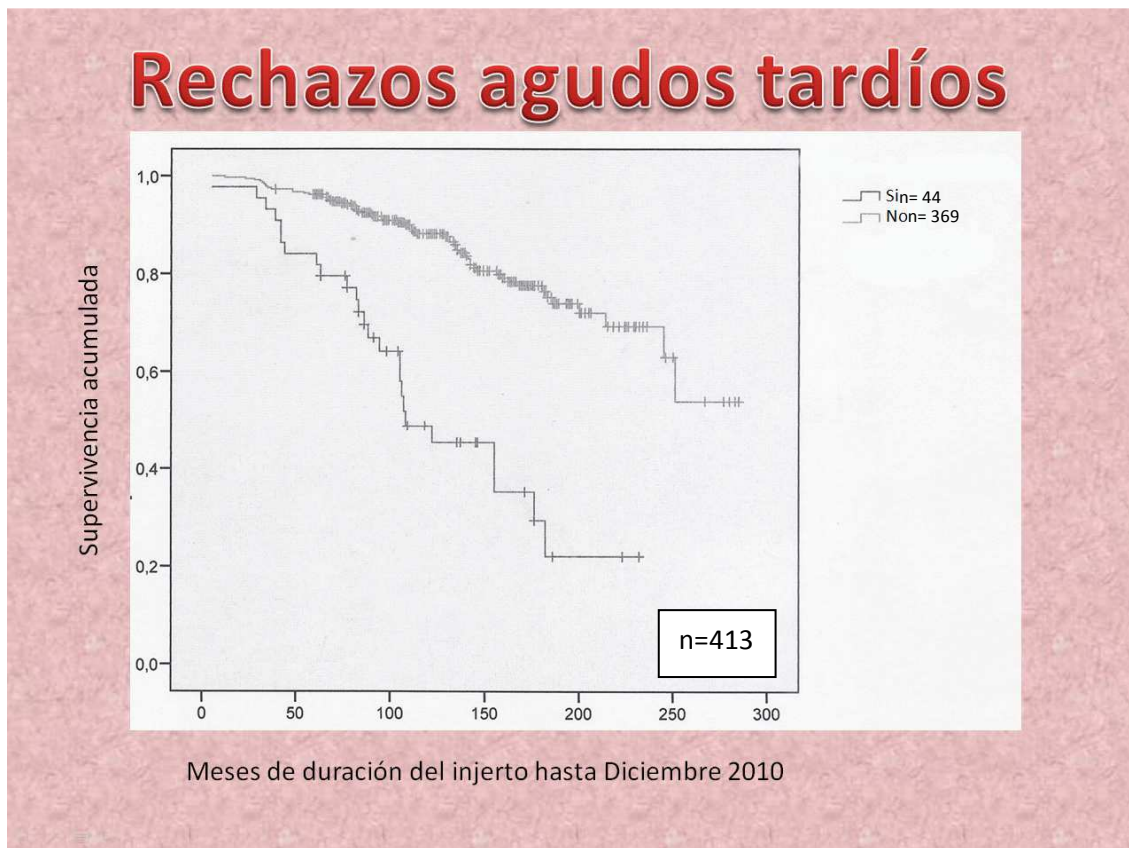


Fig.12- Curva de supervivencia del injerto renal en relación con rechazo agudo tardío (n=413).

- La supervivencia del injerto es mayor en los trasplantes que no han presentado retraso en la función inicial del injerto. Esta mayor supervivencia se objetiva aproximadamente a partir de los 75 meses. (figura 13)

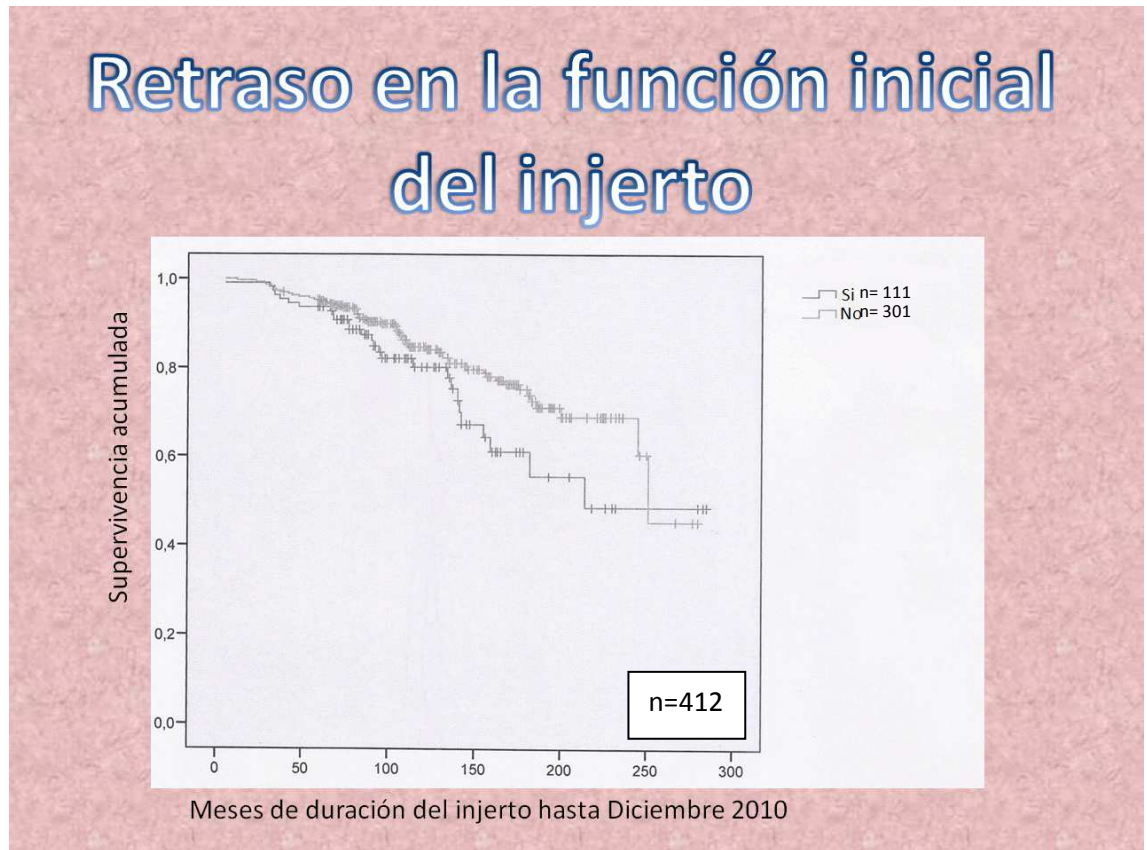


Fig.13.- Curva de supervivencia del injerto renal en relación con retraso en la función inicial del injerto (n=412).

- Sobreviven más los trasplantes con un PRA último < 10%. Desde etapas iniciales se observa una supervivencia mayor en los injertos renales con PRA <10%, de manera aproximada a partir de los 30 meses. (figura 14)

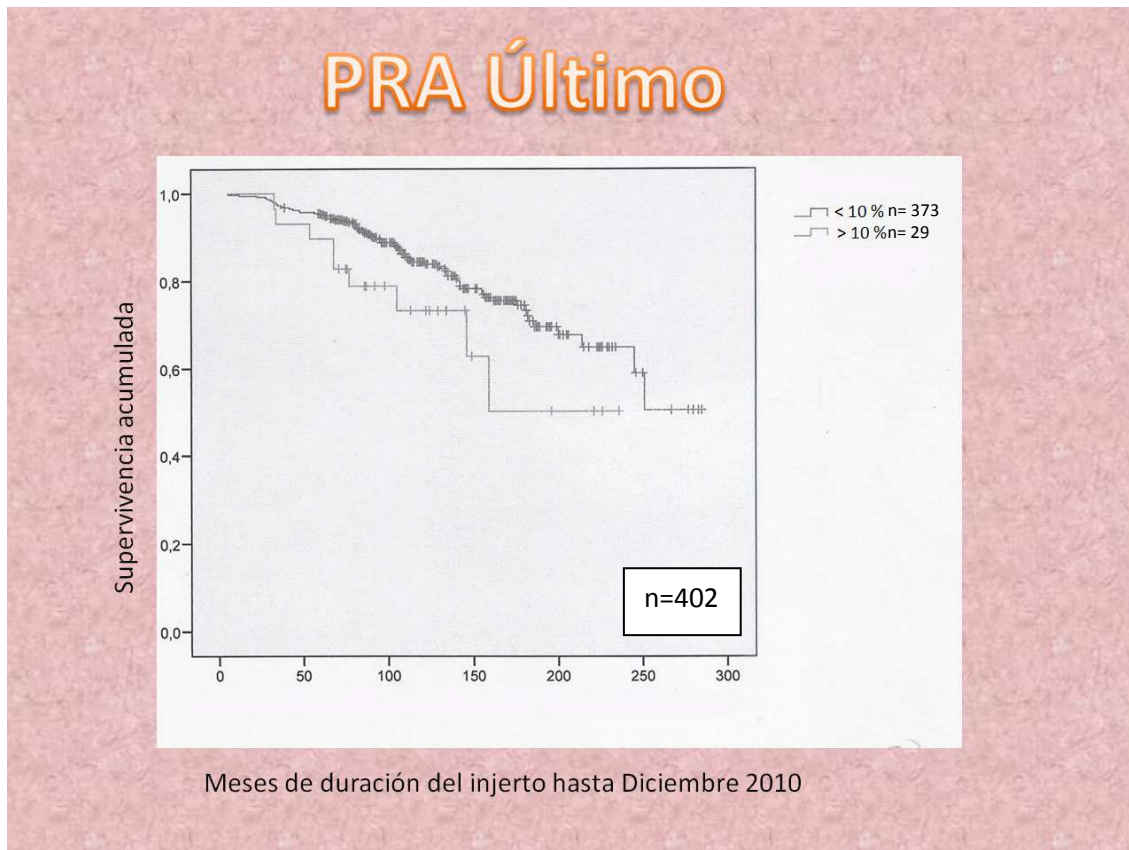


Fig.14.- Curva de supervivencia del injerto renal en relación con PRA último (n=402).

No presentaron significación estadística ($p>0,05$) los siguientes factores: enfermedad por CMV, pielonefritis aguda, virus hepatitis C, número de incompatibilidades HLA, PRA máximo, transfusiones pre-trasplante, sexo del receptor, sexo del donante, edad del receptor, rechazo agudo precoz y tiempo de isquemia fría.

En cuanto al tiempo de isquemia fría, si analizamos los injertos de donantes mayores de 60 años con una duración del injerto < 125 meses n=35 (n total de pacientes mayores de 60 años incluidos en la curva global de supervivencia de 300 meses = 62 pacientes) sí presenta significación estadística ($p < 0,05$). TIF < 12h n=15 y TIF >13h n=20. En este caso sobreviven más los trasplantes con un TIF < 12 horas, y esta mayor supervivencia se objetiva a partir de los 30 meses de manera aproximada. (figura 15)

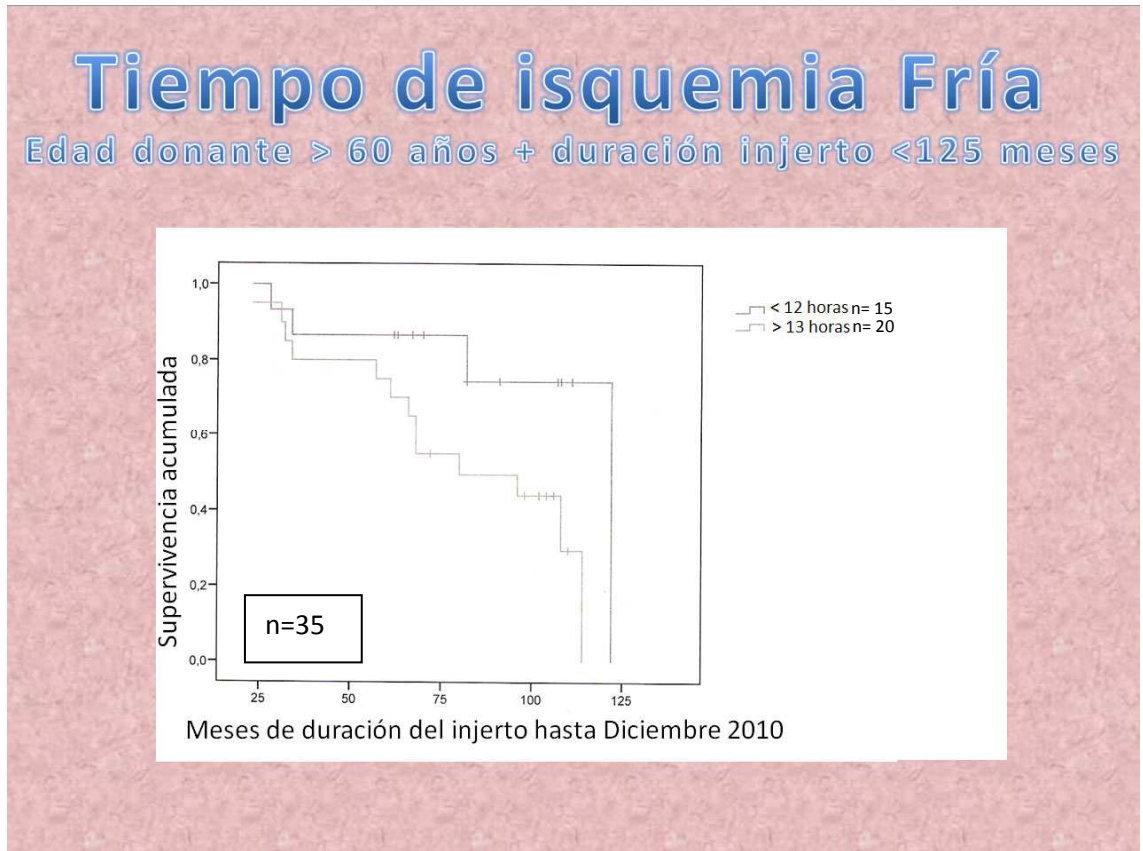


Fig.15.- Curva de supervivencia del injerto renal en relación con Tiempo de isquemia Fría con edad del donante > 60 años y duración del injerto < 125 meses.

- Curva de supervivencia global del estudio (figura 16)

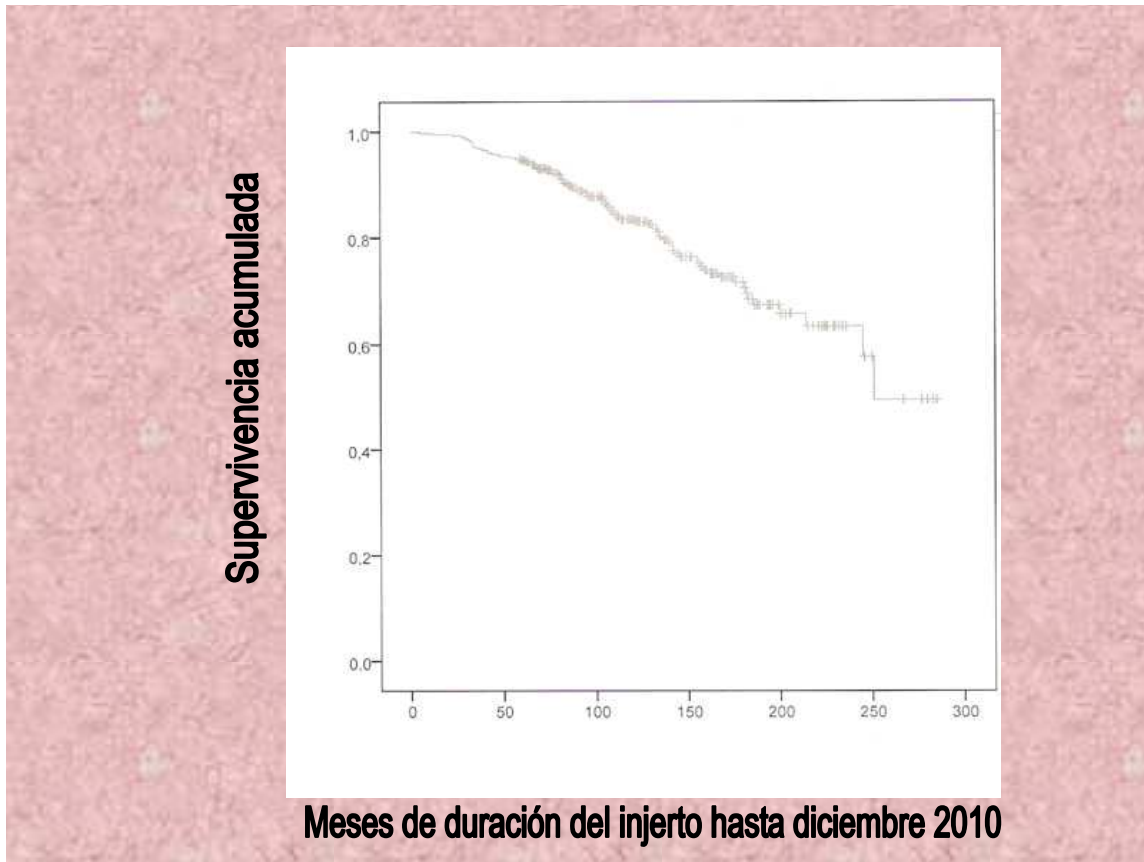


Fig.16.- Curva de supervivencia global del estudio. (n= 413).

Nótese como la supervivencia a los 60 meses es en torno a un 95-96 % y a los 120 meses la supervivencia se encuentra aproximadamente en un 82-83%.

Hemos analizado la evolución de la creatinina y del MDRD en los 10 primeros años del trasplante en los factores que influyeron en la supervivencia del injerto renal.

- Evolución de la creatinina en relación con la causa de muerte del donante: traumática/cerebrovascular. (figura 17)

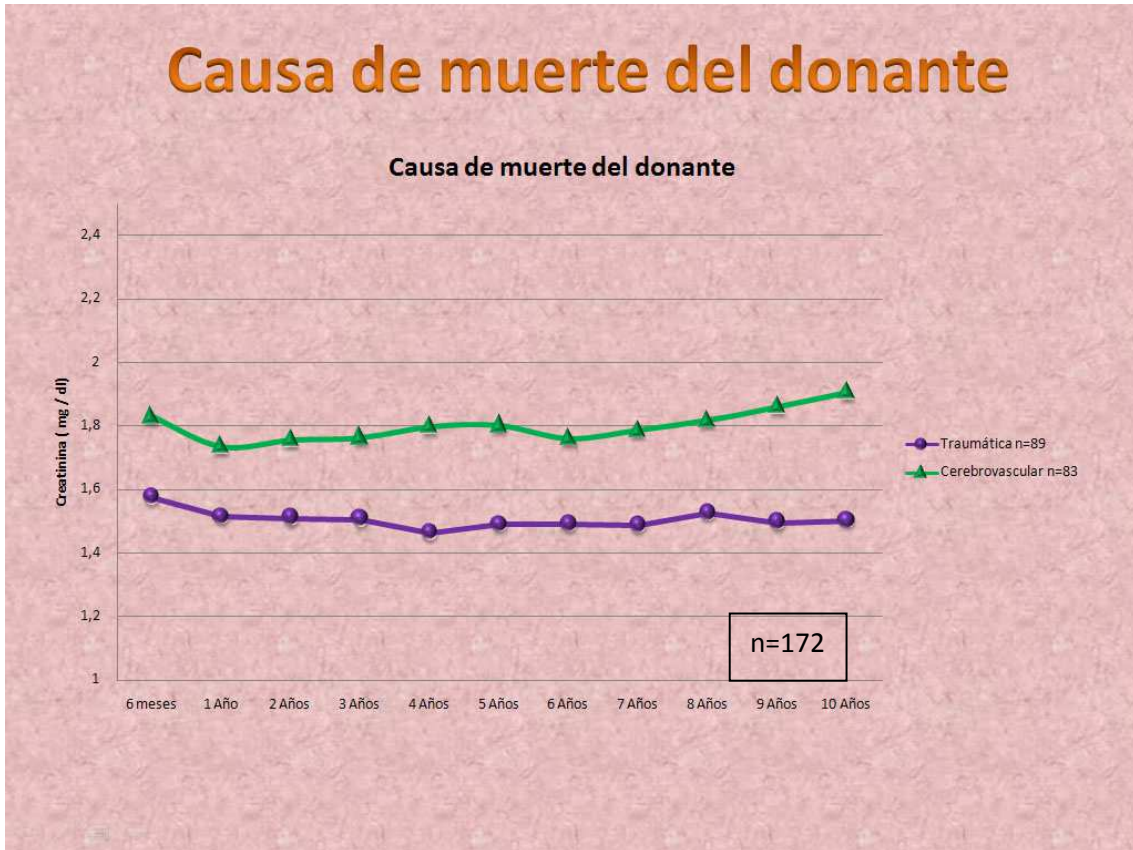


Fig.17.- Curva de evolución de la creatinina en relación con causa de muerte del donante: traumática/cerebrovascular (n=172).

Nótese como presentan mejores niveles de creatinina los trasplantes procedentes de donantes con muerte traumática que trasplantes procedentes de donantes con muerte cerebrovascular. Se observa como los injertos renales de donantes con muerte traumática al inicio presentan una creatinina aproximadamente de 1,6 mg/dl y al año mejora en torno a 1,5 mg/dl manteniendo estos niveles constantes en el tiempo. Sin embargo, los trasplantes de donantes con muerte cerebrovascular presentan al inicio una peor creatinina (1,8 mg/dl), mejoran ligeramente en el primer y segundo año en torno a 1,7 mg/dl, posteriormente aumentan ligeramente a 1,8 mg/dl y a partir de los 9 años los niveles de creatinina comienza a aumentar ligeramente aproximadamente a 1,9 mg/dl.

- Evolución del MDRD en relación con la causa de muerte del donante: traumática/cerebrovascular. (figura 18)

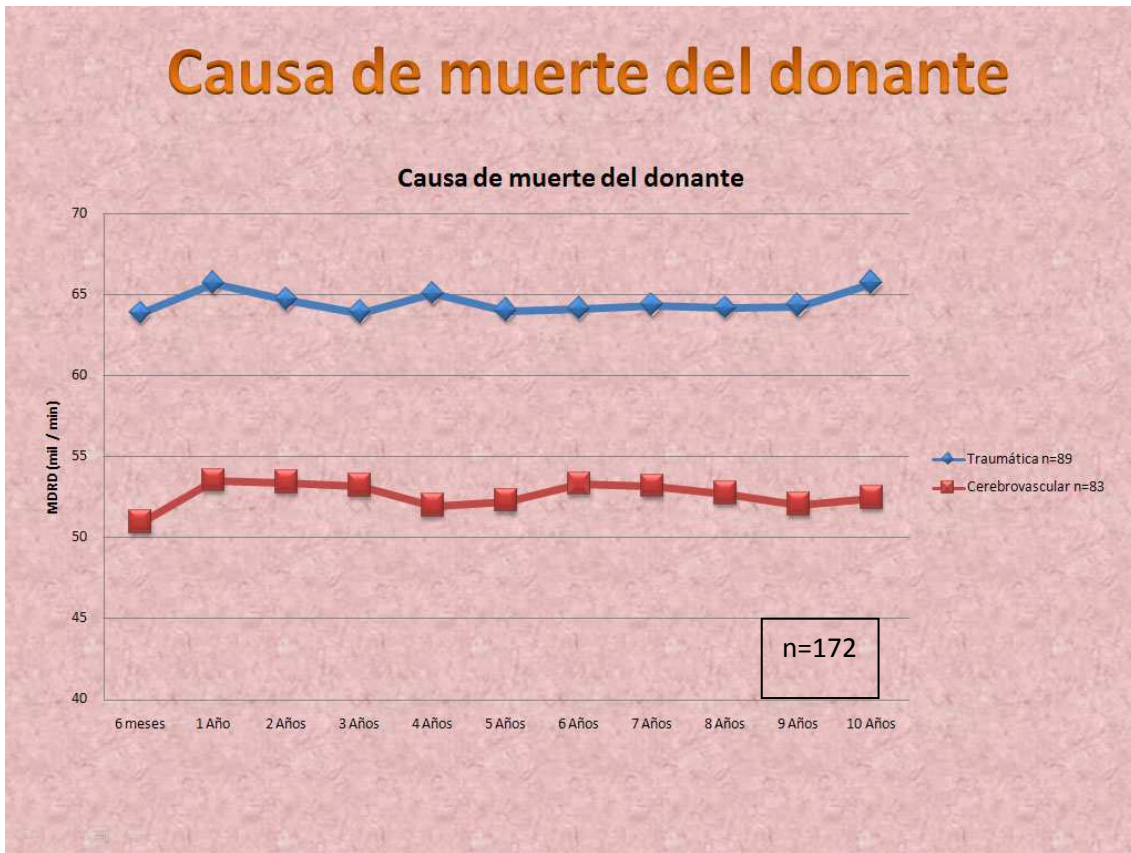


Fig.18.- Curva de evolución del MDRD en relación con causa de muerte del donante: traumática/cerebrovascular (n=172).

Se puede observar en cuanto al MDRD que los trasplantes de donantes con muerte cerebrovascular presentan peor MDRD que los trasplantes procedentes de donantes con muerte traumática. Los injertos de donantes con muerte cerebrovascular presentan al inicio peor MDRD en torno a 50 ml/min/1,73 m², mejora aproximadamente a 53-54 ml/min/1,73 m² a partir del 1º año y esta mejoría se mantiene constante en el tiempo. Los injertos de donantes con muerte traumática presentan al inicio un MDRD en torno a 64 ml/min/1,73 m² y éste se mantiene constante en el tiempo incluso mejora ligeramente a los 10 años presentando un MDRD en torno a 66 ml/min/1,73 m².

- Evolución de la creatinina en relación con riñón local/enviado. (figura 19)

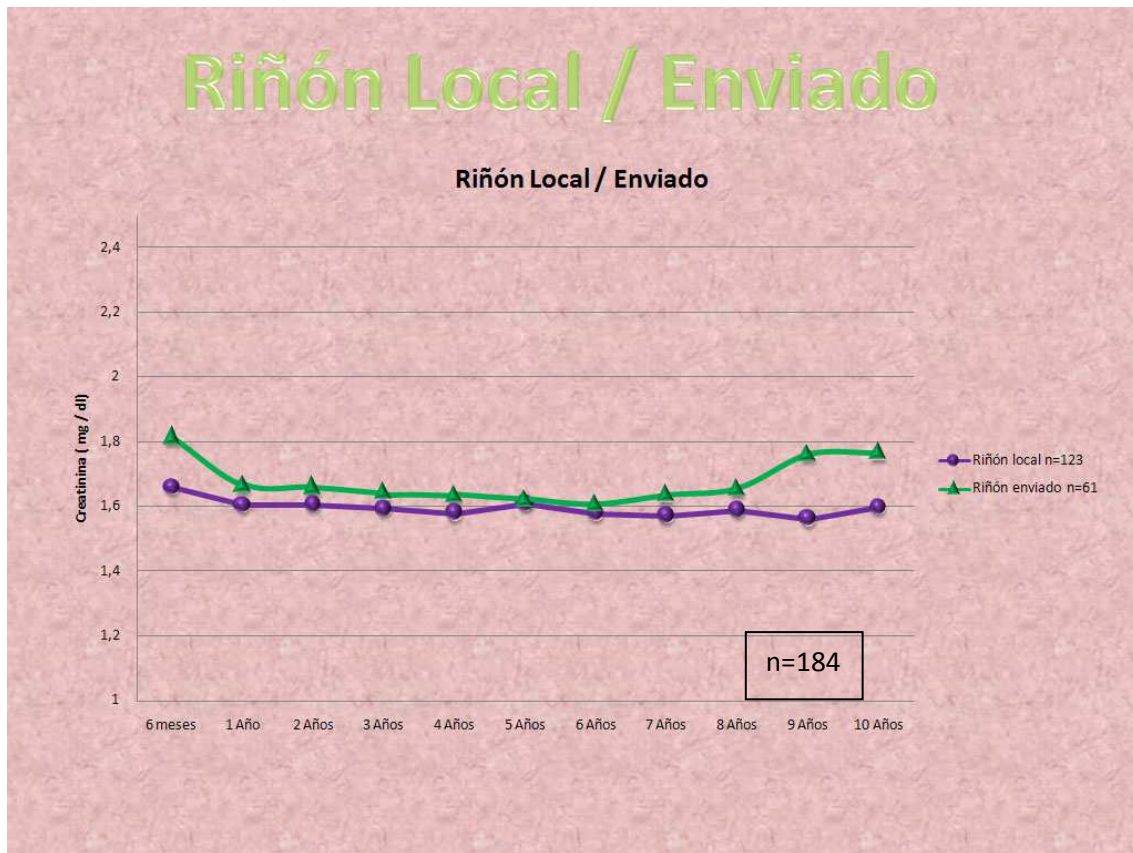


Fig.19.- Curva de evolución de la creatinina en relación con riñón local/enviado (n=184)

Nótese como los injertos procedentes de un riñón local presentan mejor creatinina que los injertos procedentes de un riñón enviado. Esta diferencia se observa al inicio, donde los trasplantes de riñón local presentan una creatinina de 1,6 mg/dl aproximadamente, mientras que los trasplantes de riñón enviado presentan una creatinina de 1,8 mg/dl. A partir del 1º año prácticamente se igualan las cifras de creatinina entre ambos grupos en torno a 1,6 mg/dl, aunque siempre algo mejores las creatininas de trasplantes de riñones locales, pero a partir de los 9 años, los injertos de riñón enviado les empeora la creatinina en torno a 1,8 mg/dl, mientras que los injertos de riñones locales mantienen los niveles de creatinina de manera constante en el tiempo en 1,6 mg/dl aproximadamente.

- Evolución del MDRD en relación con riñón local/enviado. (figura 20)

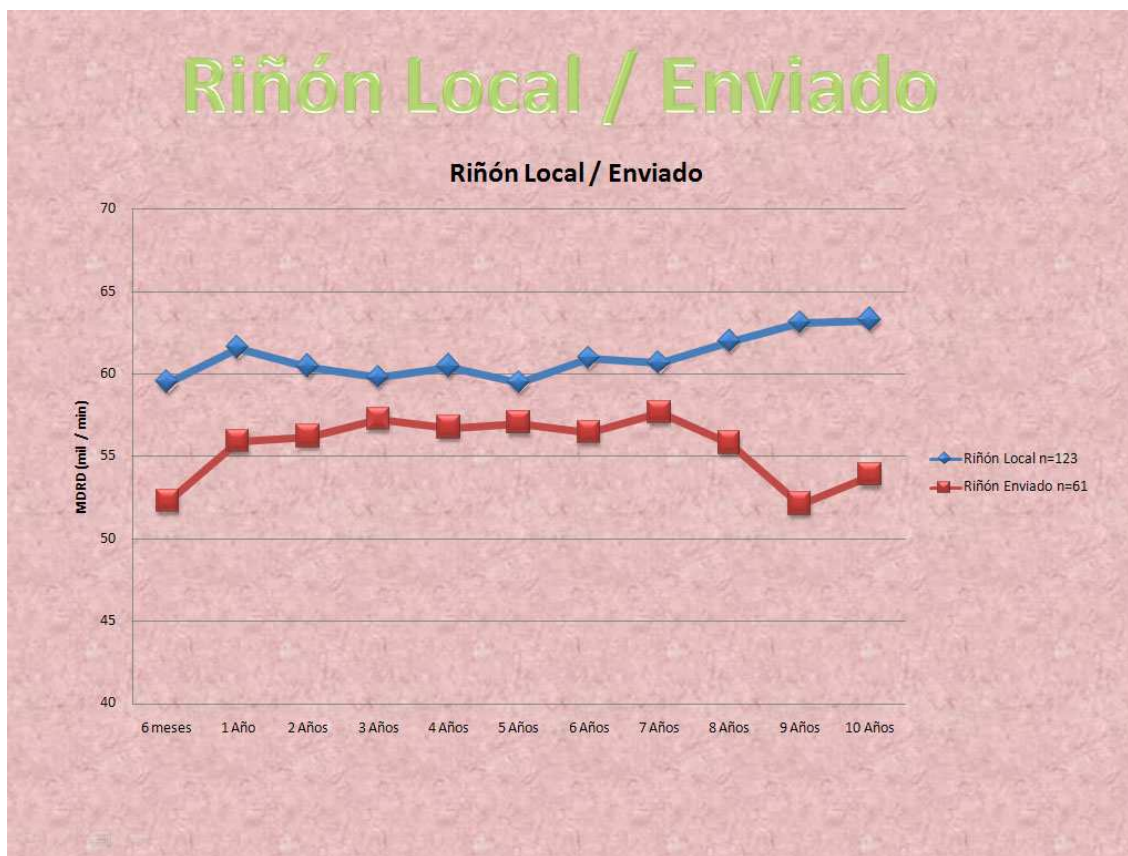


Fig.20.- Curva de evolución del MDRD en relación con riñón local/enviado (n=184).

Nótese como los trasplantes procedentes de riñones locales presentan mejor MDRD que los trasplantes de riñones enviados. Los trasplantes procedentes de riñones locales presentan al inicio un MDRD en torno a 60 ml/min/1,73 m², se mantiene constante en el tiempo, pero a partir de los 8 años comienza a mejorar presentando a los 10 años un MDRD de 63 ml/min/1,73 m² aproximadamente. Sin embargo, los trasplantes procedentes de riñones enviados al inicio presentan peor MDRD, en torno a 52 ml/min/1,73 m², mejora a partir del 1º año a 55 – 56 ml/min/1,73 m² se mantiene estable hasta los 9 años donde empeora de nuevo a 52 ml/min/1,73 m² y a los 10 años presenta una ligera mejoría a 54 ml/min/1,73 m²

- Evolución de la creatinina en relación con la edad del donante. (figura 21)

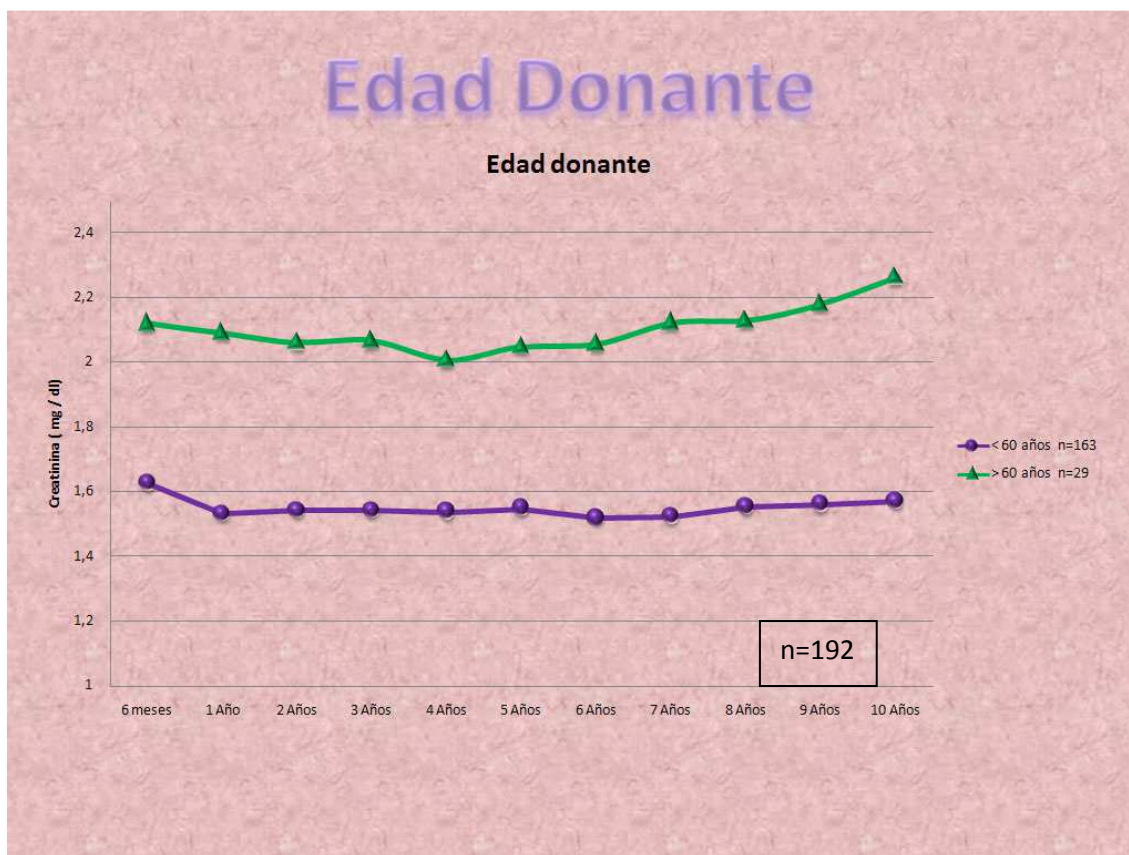


Fig.21.- Curva de evolución de la creatinina en relación con edad del donante (n=192).

Nótese como los trasplantes de un donante con edad \leq 60 años presentan mejores niveles de creatinina que los trasplantes de un donante con edad $>$ 60 años. Los trasplantes de un donante con edad \leq 60 años mantienen niveles de creatinina en torno 1,5-1,6 mg/dl de manera constante en el tiempo. Sin embargo, los trasplantes de un donante $>$ 60 años presentan al inicio creatinina en torno a 2,1 mg/dl, manteniendo estos niveles de manera constante pero a partir de los 7 años comienzan a aumentar pero ligeramente presentando a los 10 años de evolución una creatinina aproximadamente de 2,3 mg/dl.

- Evolución del MDRD en relación con la edad del donante. (figura 22)

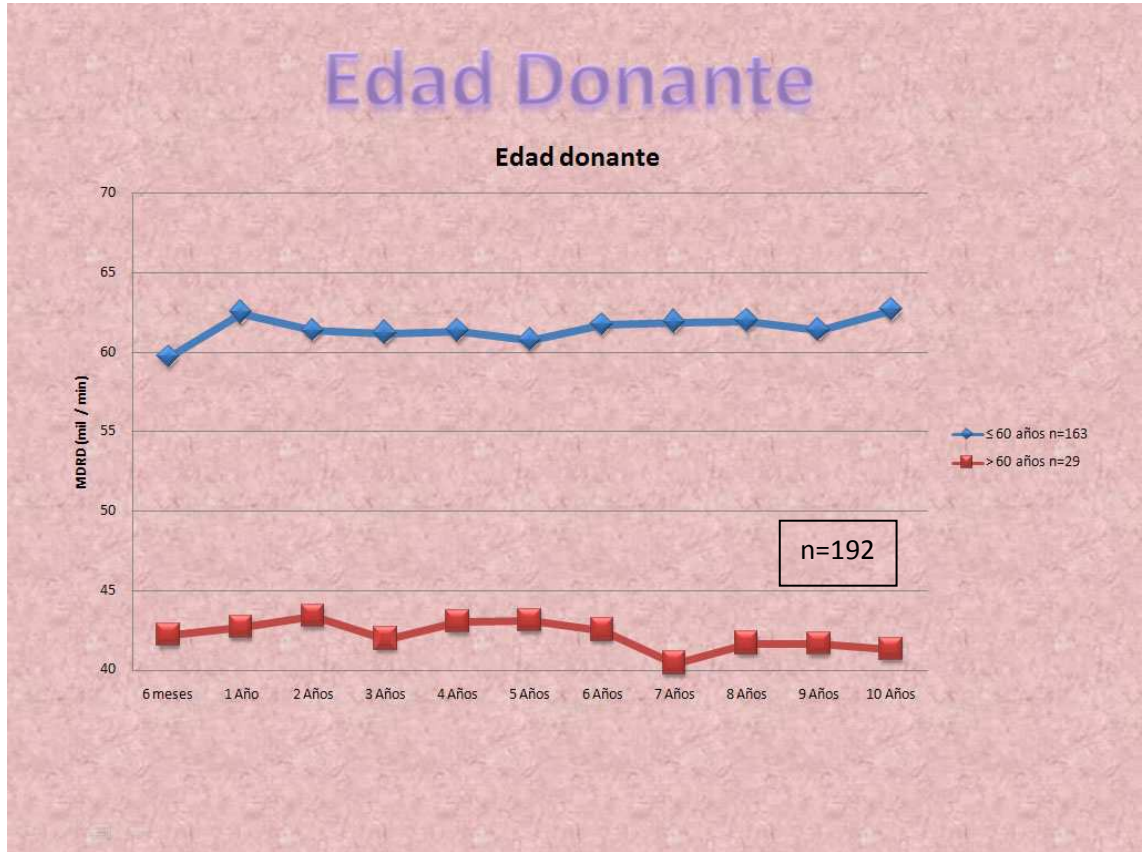


Fig.22.- Curva de evolución del MDRD en relación con edad del donante (n=192).

Se puede observar en cuanto al MDRD que presentan mejor MDRD los trasplantes de donantes con edad ≤ 60 que los trasplantes de donantes con edad > 60 años. Los injertos de donantes con edad ≤ 60 años presentan al inicio un MDRD en torno a 60 ml/min/1,73 m², mejora en el primer año hasta 62 ml/min/1,73m², y posteriormente se mantiene constante en el tiempo, incluso mejorando a los 10 años en torno a 63 ml/min/1,73 m². Los injertos de donantes > 60 años presentan un MDRD en torno a 42 ml/min/1,73 m² al inicio y éste se mantiene estable a lo largo del tiempo, empeorando ligeramente a los 7 años a 40 ml/min/1,73 m² aproximadamente pero posteriormente mejora y se estabiliza en torno a 41 ml/min/1,73 m².

- Evolución de la creatinina en relación con los rechazos agudos tardíos. (figura 23)

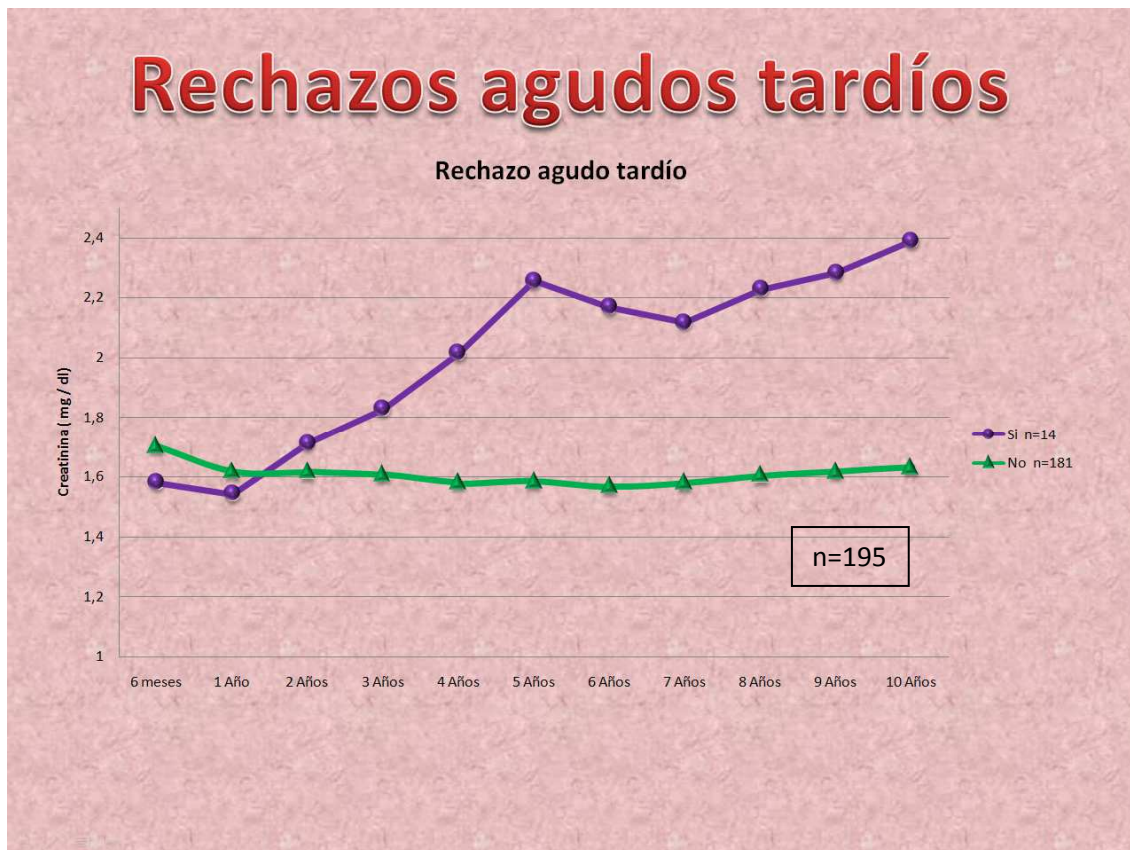


Fig.23.- Curva de evolución de la creatinina en relación con rechazo agudo tardío (n=195).

Nótese que presentan mejores niveles de creatinina los injertos que no han presentado rechazo agudo tardío que los injertos que sí han presentado rechazo. Los injertos que no han presentado rechazo presentan al inicio una creatinina de 1,7 mg/dl, pero posteriormente mejora al año y se mantienen de manera constante en el tiempo creatininas en torno a 1,6 mg/dl. Sin embargo los injertos que sí han presentado rechazo agudo tardío presentan un empeoramiento muy acentuado de la creatinina. Al inicio presentan una creatinina en torno a 1,6 mg/dl y a los 10 años la creatinina empeora hasta 2,4 mg/dl aproximadamente.

- Evolución del MDRD en relación con los rechazos agudos tardíos. (figura 24)

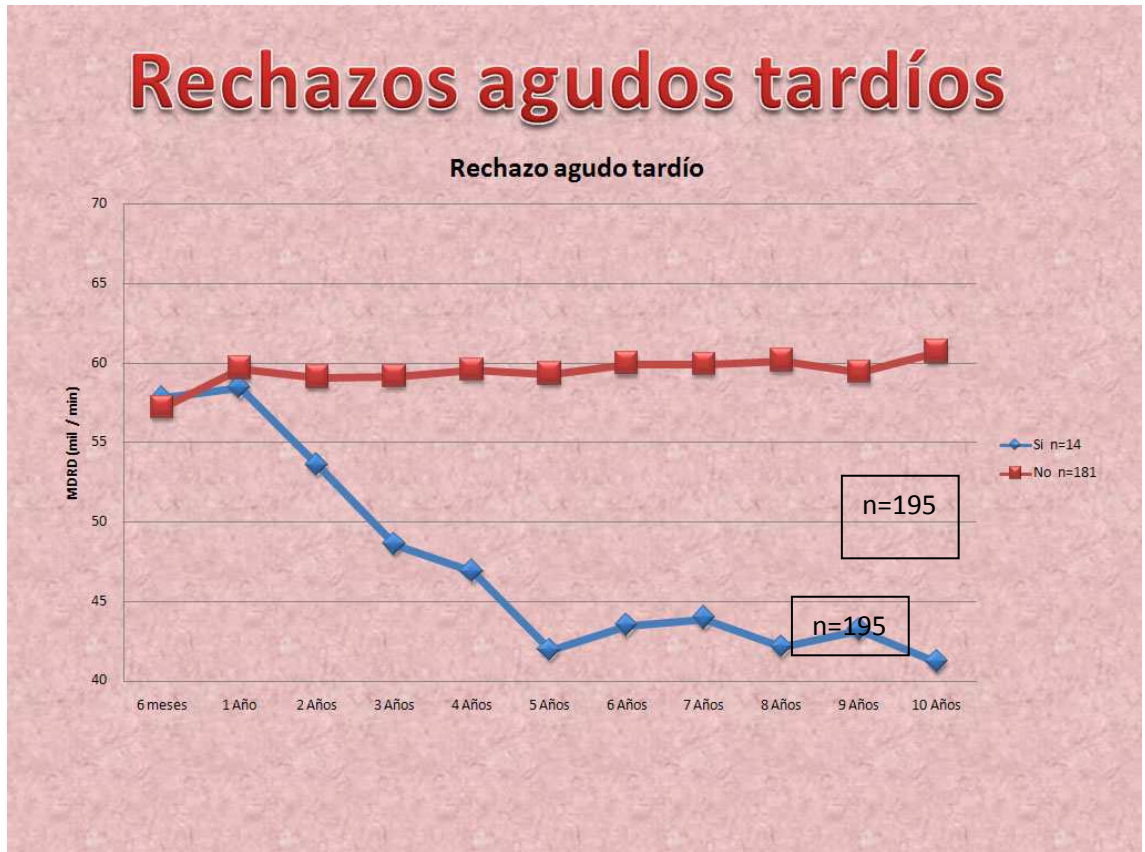


Fig.24.- Curva de evolución del MDRD en relación con rechazo agudo tardío (n=195).

Se puede observar que los trasplantes que no han presentado rechazo agudo tardío presentan mejor MDRD que los trasplantes que sí han tenido rechazo. Los trasplantes que no han tenido rechazo agudo tardío presentan al inicio un MDRD en torno a 57 ml/min/1,73 m², mejorando al año en torno 60 ml/min/1,73 m² y manteniéndose esta mejoría constante a lo largo del tiempo, incluso mejorando a los 10 años ligeramente a 61 ml/min/1,73 m². Por el contrario los trasplantes que sí han presentado rechazo agudo tardío desciende de manera acentuada el MDRD de 57 ml/min/1,73 m² al inicio en torno a 41 ml/min/1,73 m² a los 10 años.

- Evolución de la creatinina en relación con el retraso en la función inicial del injerto. (figura 25)

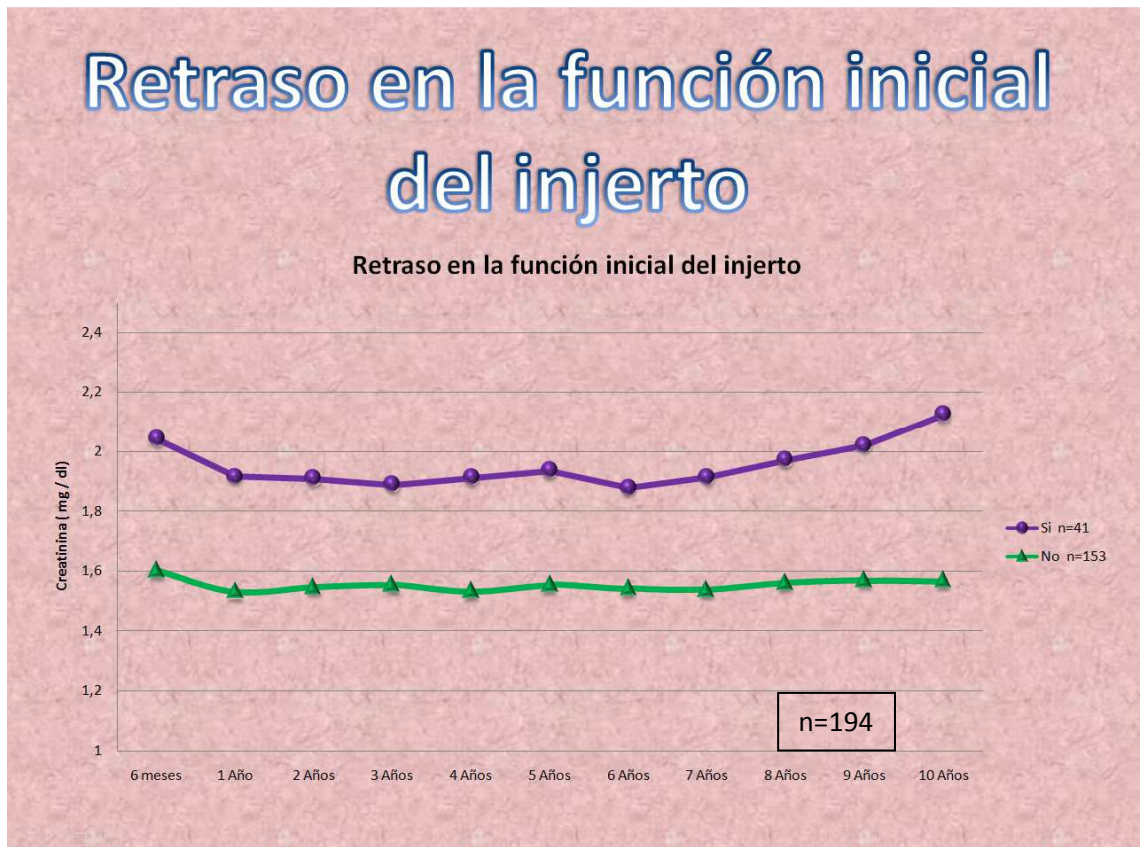


Fig.25.- Curva de evolución de la creatinina en relación con retraso en la función inicial del injerto (n=194)

Nótese como los injertos que han presentado RFI presentan peores niveles de creatinina que los injertos que no han tenido RFI. Los injertos que no han presentado RFI presentan al inicio una creatinina en torno a 1,6 mg/dl y ésta se mantiene constante a lo largo de los 10 años. Sin embargo los injertos que han presentado RFI presentan al inicio cifras de creatinina en torno 2mg/dl, al año mejora a 1,9 mg/dl manteniéndose estable hasta los 7 años que comienza a empeorar ligeramente objetivando a los 10 años una creatinina en torno a 2,1 mg/dl.

- Evolución del MDRD en relación con el retraso en la función inicial del injerto. (figura 26)

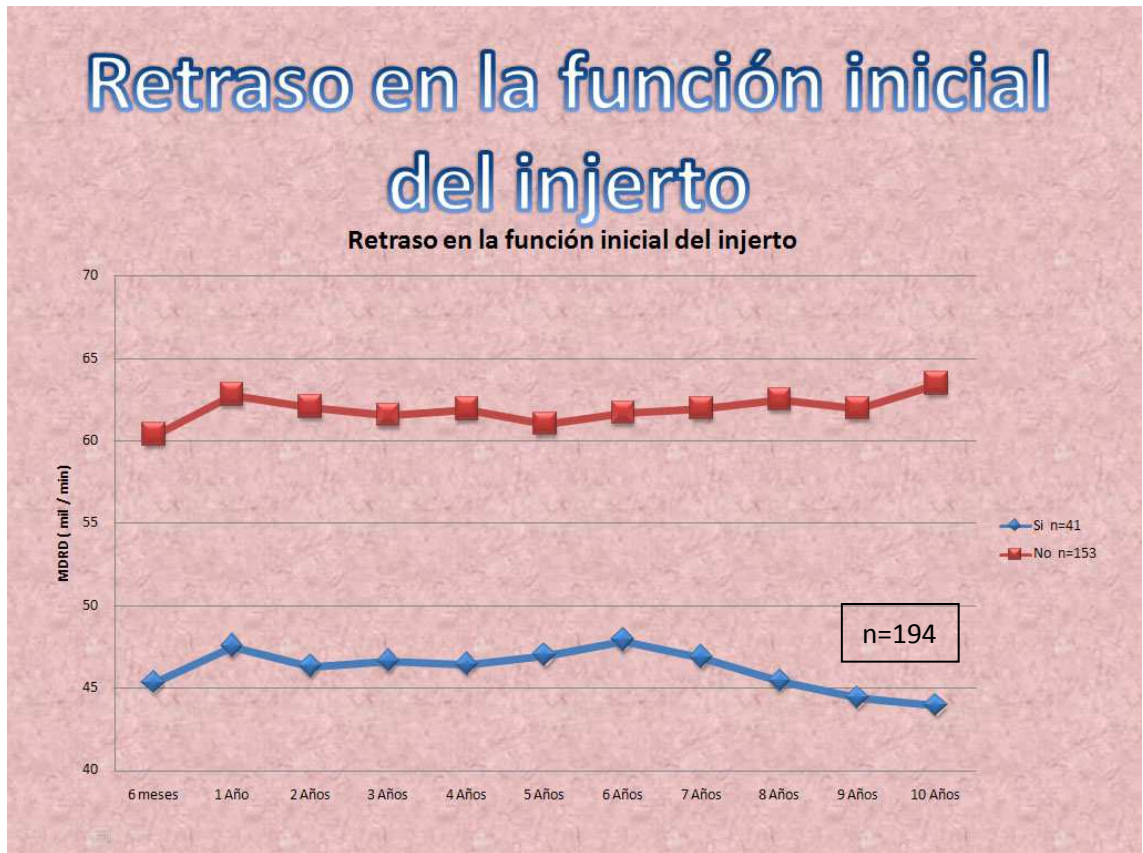


Fig.26.- Curva de evolución del MDRD en relación con retraso en la función inicial del injerto (n=194)

Se puede observar que presentan mejor MDRD los trasplantes que no han tenido RFI que los trasplantes que sí han tenido RFI. Los trasplantes que sí han tenido RFI presentan a los 6 meses un MDRD de 45 ml/min/1,73 m² mejora ligeramente a partir del primer año a 48 ml/min/1,73 m², pero a partir de los 7 años comienza a disminuir objetivando a los 10 años un MDRD de 44 ml/min/1,73 m². Sin embargo los trasplantes que no han presentado RFI presentan al inicio un MDRD de 60 ml/min/1,73 m², mejorando a partir del primer año a 62-63 ml/min/1,73 m² manteniéndose esta mejoría constante a lo largo del tiempo, incluso mejorando ligeramente a los 10 años en torno a 64 ml/min/1,73 m² aproximadamente.

- Evolución de la creatinina en relación con el retraso en el PRA último. (figura 27)

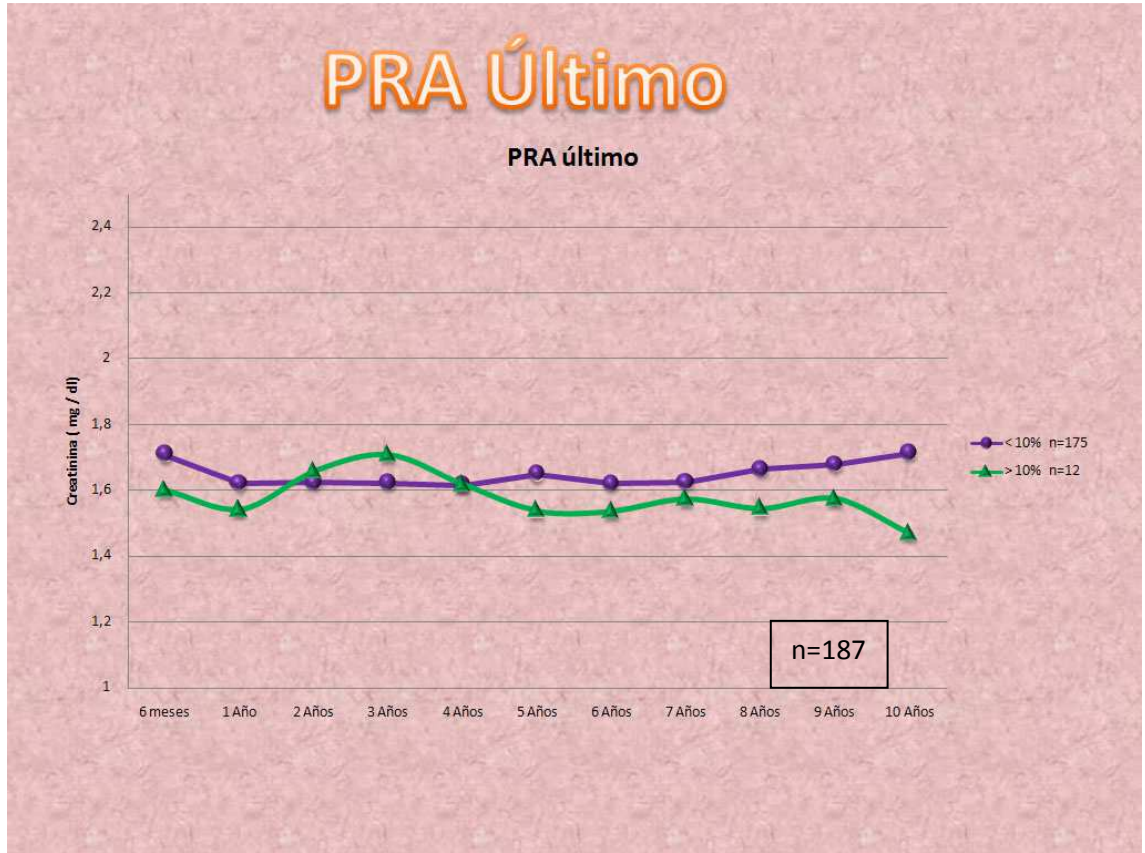


Fig.27.- Curva de evolución de la creatinina en relación con PRA último (n=186).

Nótese como los trasplantes con PRA último > 10% presentan ligeramente mejor creatinina que los trasplantes con PRA último <10%. Los trasplantes con PRA >10% presentan al inicio niveles de creatinina en torno a 1,6 mg/dl, empeora ligeramente a los 3 años a 1,7 mg/dl, pero a los 4 años desciende nuevamente a 1,6 mg/dl, manteniéndose estas cifras estables incluso mejorando a 1,5 mg/dl a los 10 años de evolución. Sin embargo, los trasplantes con PRA <10% presentan al inicio una creatinina de 1,7 mg/dl, mejora el primer año a 1,6 mg/dl, manteniéndose estas cifras constantes en el tiempo, aunque a partir de los 8 años comienza a empeorar ligeramente presentando a los 10 años creatininas en torno a 1,7 mg/dl.

- Evolución del MDRD en relación con el PRA último.(figura 28)

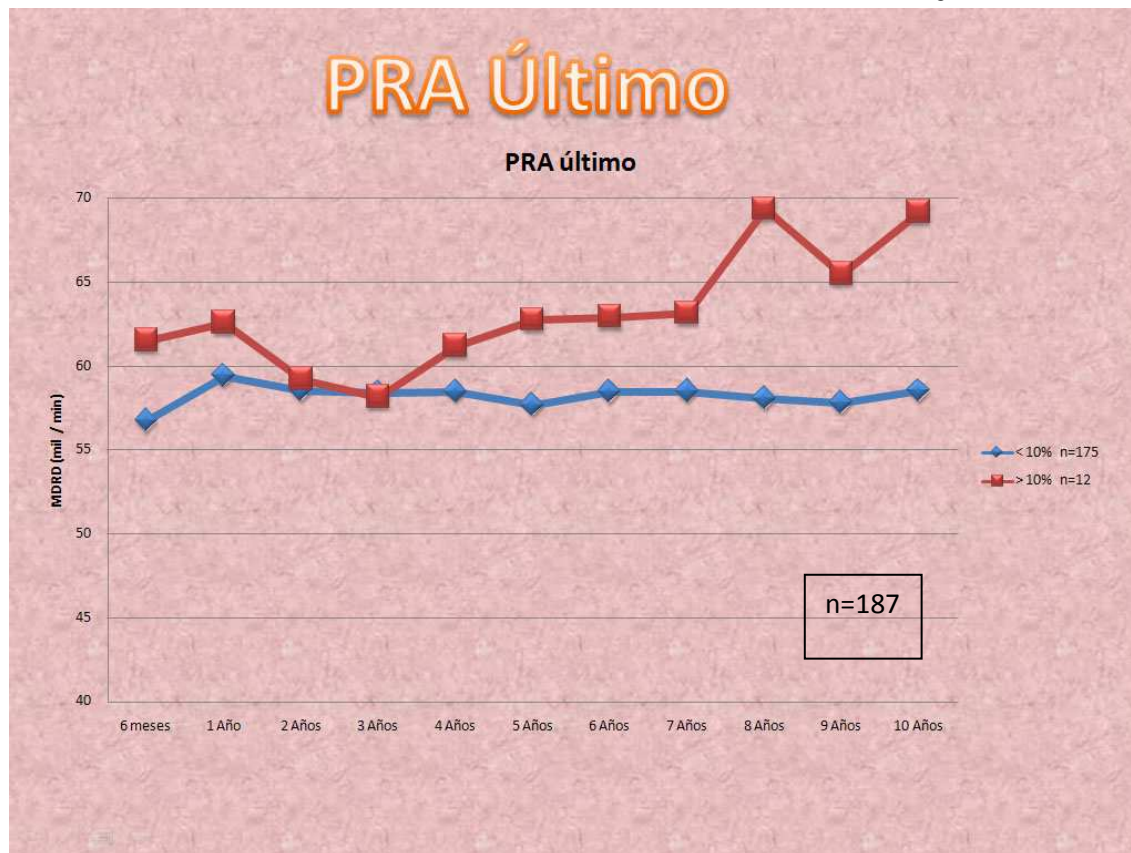


Fig.28.- Curva de evolución del MDRD en relación con PRA último (n=186).

Nótese como los trasplantes que presentan un PRA < 10% presentan peor MDRD que los trasplantes con PRA > 10%. Los trasplantes con PRA <10% presentan al inicio MDRD en torno a 57 ml/min/1,73 m² que mejora a los 60 ml/min/1,73 m² a partir del primer año, desciende ligeramente a partir del segundo año y se mantiene constante en el tiempo en torno a 58-59 ml/min/1,73 m². Por el contrario, los trasplantes con PRA > 10% presentan al inicio un MDRD de 61 ml/min/1,73 m² aproximadamente, a los 2 años empeora a 57-58 ml/min/1,73 m², pero a partir de los 4 años comienza a mejorar llegando a los 8 años a 70 ml/min/1,73 m², a los 9 años desciende de nuevo a 65 ml/min/1,73 m² y a los 10 años mejora nuevamente a 70 ml/min/1,73 m².

DISCUSIÓN

1.- SUPERVIVENCIA A LOS 120 MESES (PERÍODO JULIO 1985-DICIEMBRE 2000)

La mayoría de los estudios de supervivencia a largo plazo son multicéntricos. Este hecho permite incluir un número elevado de pacientes y realizar análisis con alta significación estadística. Como ejemplo de factores ampliamente evaluados podríamos citar: la importancia del número de compatibilidades/incompatibilidades HLA, el porcentaje de anticuerpos citotóxicos preformados, el tipo y la dosis de inmunosupresión,...etc. Sin embargo, el hecho de ser multicéntricos es quizá su mayor defecto, por el denominado “efecto centro”: la existencia de distintos protocolos y criterios de actuación ante un problema similar, las diferentes pautas de inmunosupresión (secuencial, triple, doble,...etc.), acceso dispar a métodos diagnósticos, etc...

Por este motivo pensamos que los análisis de los resultados a largo plazo en un único centro puede tener la desventaja de un menor número de pacientes, pero la gran ventaja de analizar los datos obtenidos con unos protocolos bien establecidos desde el inicio del programa de trasplante y mantenidos a lo largo del tiempo, con un equipo médico y quirúrgico estable, con criterios bien definidos y con la única y lógica variación consecuencia de los avances terapéuticos y diagnósticos producidos a lo largo de estos años.

Como se ha podido ver en los resultados los pacientes perdidos para el seguimiento a lo largo de 25 años ha sido pequeño (aproximadamente el 22,23% del total) lo que da a nuestra revisión un valor añadido.

Al analizar la supervivencia del injerto en nuestra serie desde julio de 1985 hasta diciembre de 2000 se observa que en el primer año se pierde un 18,8% del total de injertos renales. La mayoría de los trasplantes renales perdidos durante el primer año lo hacen en los 3 primeros meses, de hecho, de los 180 trasplantes renales perdidos a lo largo de los 10 primeros años, 76 lo hicieron en los 12 primeros meses y de ellos 69 injertos renales en los 3 primeros meses. Este porcentaje de pérdidas en el primer año es mayor si lo comparamos con estudios de supervivencia actuales y la causa puede ser explicada en parte porque desde el año 85 hasta el año 90 había pacientes en tratamiento exclusivo con Azatioprina por lo que el número de rechazos agudos era mayor y por tanto peor la supervivencia del injerto. Sin embargo, a partir de los años 90 con la incorporación de la ciclosporina el número de rechazos agudos disminuye y mejora la supervivencia del injerto. (6)

Comparamos nuestro trabajo con un estudio bastante similar al nuestro realizado por Arias M, et al (183) el cual comenzaba antes (febrero de 1975) y finalizaba antes (diciembre de 1995) analizando una serie de 881 trasplantes renales de cadáver realizados de manera consecutiva en el Hospital Universitario M. de Valdecilla (Santander) observando que el número de fracasos del injerto en el primer año era del 15%. Comparando ambos podemos concluir que en el primer año se pierde un porcentaje similar de injertos, aunque algo más de pérdidas en el nuestro, sin embargo, nuestra supervivencia es ligeramente mejor a largo plazo, 55,33% frente a un 47-48% a los 10 años. Esta mejor supervivencia puede ser debida a que el otro estudio comenzaba antes (en el año 1975), por tanto, había un mayor número de pacientes que estaban en tratamiento solo con Azatioprina.

En ambos estudios la principal causa de pérdida del injerto con respecto al total de trasplantes realizados es el rechazo, sin embargo en nuestro hospital tenemos más pérdidas por patología quirúrgica, siendo la segunda causa de pérdida del injerto. El número de éxitos en nuestro trabajo es más bajo probablemente porque en nuestra unidad no utilizamos ATG en la inmunosupresión, excepto en caso de rechazos agudos corticorresistentes o pacientes hiperinmunizados, lo que se traduce en menor número de éxitos por infecciones y neoplasias. En nuestra unidad se lleva a cabo un seguimiento frecuente de los pacientes trasplantados renales, controlando los factores de riesgo cardiovascular lo que explicaría el escaso número de éxitos por causa cardiovascular.

En cuanto a las principales causas de pérdida del injerto durante el primer año respecto al total de pérdidas, las trombosis vasculares y otras complicaciones técnicas, el éxito del paciente por sepsis, el rechazo agudo e hiperagudo y nunca funcionante, fueron responsables de más del 95% de las pérdidas del injerto. En ambos estudios el éxito conforma la segunda causa de pérdida del injerto en el primer año, sin embargo, difieren en cuanto a la causa principal de pérdida. En nuestro trabajo la primera causa de pérdida lo constituyó la patología quirúrgica y en el otro estudio el rechazo, siendo la tercera causa de pérdida en nuestro estudio el rechazo y en el otro trabajo la patología quirúrgica. El que tengamos menor número de pérdidas por rechazo pudiera ser explicado por la inmunosupresión, ya que como hemos comentado anteriormente en el estudio de Arias M, et al había un gran número de pacientes solo con Azatioprina.

Respecto a las causas de pérdida del injerto por éxito del paciente con riñón funcionante en relación con el total de pérdidas, en ambos la principal causa de pérdida por éxito del paciente fueron las infecciones, coincidiendo con las series realizadas en la década de los 70, mediados de los 80 donde la infección se describía como la principal causa de muerte. (181) Aunque la mortalidad cardiovascular se describe en los estudios de Ojo AO, et al (181) y Campistol JM (182) como la principal causa de pérdida del injerto por éxito del paciente con riñón funcionante, en nuestro trabajo se describe como la tercera causa de pérdida del injerto y en el de Arias M, et al como la segunda causa. Posiblemente esto sea debido a que en los dos trabajos la edad media del receptor es similar (en torno a 38-43 años), es decir son pacientes jóvenes donde el riesgo cardiovascular es menor, sin embargo en la serie de Ojo AO, et al (181) se excluyeron del análisis los pacientes menores de 18 años y la edad del receptor era algo mayor (en torno a 46 años) lo que explicaría el mayor número de pérdidas por causa cardiovascular. En el estudio de Campistol JM (182) no sabemos las características de la muestra. Por último, hay que destacar que en nuestro estudio, si analizamos las causas de pérdida del injerto por éxito respecto al total de trasplantes realizados el porcentaje es muy pequeño, en torno a un 6% aproximadamente.

2.- SUPERVIVENCIA A LOS 60 MESES COMPARANDO 2 PERIODOS: 30/07/1985-31/12/1995 Y 1/01/1996-31/12/2005.

Al comparar los períodos entre Julio/85-Dic/95 y Enero/96-Dic/05 se observa una mejoría notable de la supervivencia a los 5 años, siendo en el segundo período de un 77,9% y en el primer período de un 61,3%.

Si comparamos la supervivencia a los 5 años del primer período (jul-85/dic-95) con la supervivencia a los 5 años de Arias M, et al (183) (feb-75/Dic-95) coinciden prácticamente, siendo la supervivencia a los 5 años en el de Arias M, et al en torno a un 63-64% y en el primer período de nuestro análisis de un 61,3%. No hemos encontrado estudios de supervivencia similares para comparar la supervivencia a los 5 años del segundo período.

Si comparamos la causa de pérdida del injerto con respecto al total de pérdidas entre los dos períodos objetivamos que disminuyen las trombosis vasculares y las complicaciones técnicas y aumenta el número de éxitos por causa cardiovascular, aunque el % es bajo (<1% de todos los trasplantes realizados). Aunque las trombosis vasculares y las complicaciones técnicas disminuyen en el segundo período, siguen siendo una importante causa de pérdida del injerto en nuestra serie. También la mejoría de la inmunosupresión durante el segundo período puede ser la causa de que haya habido un aumento notable del éxitos del paciente con RF por sepsis y por causa neoplásica y una disminución en el rechazo crónico y en el número de rechazos hiperagudos y agudos.

3.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL A LARGO PLAZO EN EL PERÍODO 30/07/1985 Y 31/07/2005.

3.1.- FACTORES QUE INFLUYERON SIGNIFICATIVAMENTE EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO:

a) Causa de muerte del donante.

Sobreviven más los injertos procedentes de donantes cuya causa de muerte fue traumática. Nuestra serie coincide con una revisión realizada por Halloran PF, et al (133) donde los riñones de donantes fallecidos por causa cerebrovascular tienen peor supervivencia que los riñones de donantes fallecidos por causa traumática. De acuerdo con el mismo autor (133) esto puede ser explicado porque los pacientes que han fallecido por causa cerebrovascular han presentado daño renal directo por la muerte cerebral, están sometidos a mayor número de factores de estrés durante su ingreso en UCI, por el daño por isquemia-reperusión, las condiciones en las que se mantiene el donante también son importantes, etc, todo esto determinaría menor supervivencia del injerto.

b) Riñón del donante local/ enviado.

La supervivencia es mayor en los injertos de procedencia local que los injertos enviados. No hemos podido encontrar ningún estudio publicado respecto a este factor. Una probable explicación sería el hecho de que los injertos renales enviados de fuera presentan en general mayores tiempos de isquemia fría que los riñones de procedencia local, aunque en nuestro caso, el tiempo de isquemia fría considerado globalmente, no ha presentado diferencias significativas entre ambos grupos.

c) Edad del donante.

Tienen mayor sobrevida los trasplantes procedentes de donantes ≤ 60 años. Nuestros datos coinciden con los estudios realizados por Oppenheimer, et al (125) Andrés A, et al (126) Alexander JW, et al (127) Kuo PC, et al (128) Terasaki PI, et al (129) Rao KV, et al, (130), datos de la ONT (no publicados) en donde se objetiva que la edad del donante influye en la aparición de NCI y en la supervivencia del injerto renal a largo plazo. Los resultados obtenidos con riñones de donantes añosos podrían explicarse en parte porque estos riñones poseen menor reserva funcional debido al envejecimiento, produciéndose mayor hiperfiltración causando proteinuria y glomerulosclerosis, y por tanto menor supervivencia del injerto. También se añade el hecho de que en los donantes añosos en la mayoría se asocian además factores de riesgo cardiovascular lo que se traduce también en menor sobrevida del injerto. La edad del donante es un factor cada vez más importante ya que, como puede observarse en los estudios de Oppenheimer, et al (125), Andrés A, et al (126), Alexander JW, et al (127) y Kuo PC, et al (128), su número ha aumentado de manera muy notable en los últimos años.

d) Rechazo agudo tardío.

Los pacientes que no han presentado rechazo agudo tardío (rechazo a más de 1 año del trasplante) presentan mejor supervivencia que los pacientes que sí han presentado rechazo. Nuestra serie coincide con el análisis realizado por Burke et al, donde observaron que los rechazos producidos a más de 1 año del trasplante tenían un efecto negativo en la supervivencia. (105) Sin embargo, los rechazos agudos precoces que son aquellos que ocurren durante el primer año postrasplante no influyen en la supervivencia del injerto renal en nuestra serie. En un trabajo realizado por Vereerstraeten P, et al concluyeron que los rechazos agudos que ocurren durante el primer año pos-trasplante y en los que no hay pérdida de la función del injerto no influyen en la evolución a largo plazo del injerto renal; pero los rechazos agudos graves ocurridos durante el mismo período tienen peor supervivencia. (107) Posiblemente la presencia de un rechazo agudo humoral y una inmunosupresión deficiente hayan influido en esta evolución, pero como en el tiempo analizado ni la definición de rechazo agudo ni los métodos diagnósticos estaban bien establecidos no podemos especular sobre este punto.

e) Retraso en la función inicial del injerto.

Sobreviven más los pacientes que no han presentado RFI. Se ha observado en estudios previos realizados por Shoskes DA, et al (136), Ojo AO, et al (138) y Tejani AH, et al (145) que el RFI es un factor de riesgo independiente en la supervivencia del injerto. Una hipótesis sería que el RFI podría indicar un daño por isquemia-reperusión grave, un efecto oxidativo, una lesión irreversible residual lo que se traduciría a largo plazo en una peor supervivencia del injerto.

f) PRA último.

Sobreviven más los pacientes que presentan un título de anticuerpos citotóxicos preformados último $< 10\%$. En los análisis de Kanter J, et al (98), Otten HG, et al (99) y Caro-Oleas JL, et al (100) se ha confirmado que la presencia de anticuerpos preformados anti-HLA se asocia a un mayor riesgo de NCI y a una menor supervivencia del trasplante renal. En nuestra serie el PRA máximo no influyó en la supervivencia del injerto renal, no hay estudios publicados respecto a este factor. Este hecho se podría explicar porque, a diferencia de otros centros, nosotros realizamos las pruebas con los 6 últimos sueros del receptor y con sueros históricos del receptor que han presentado una reactividad $> 10\%$ con células del donante, incluidos los postransfusionales.

g) Tiempo de isquemia fría.

El TIF ≤ 12 horas ó > 13 horas no influyó en la supervivencia del injerto a nivel global. Hay estudios a favor hechos por Ojo AO, et al (138), Barba J, et al (139) y Opelz G, et al (142) en los que se demuestra que el TIF y la supervivencia del injerto renal no se relaciona como variable continua, sino que hay puntos de corte a partir de los cuales disminuye significativamente (entre 12 y 18 horas). En el trabajo realizado por Madrid –trasplante TIF < 12 horas y > 17 horas influyen en la supervivencia del injerto, presentando mejor supervivencia aquellos injertos con TIF < 12 horas.

Posiblemente el hecho de que en nuestro trabajo el punto de corte sea TIF ≤ 12 ó > 13 horas puede ser una división muy estricta, produciéndose un solapamiento de resultados y perdiendo de esta manera la significación, sin embargo, como ocurre en el Madrid-Trasplante cuando se pone el punto de corte en < 12 h o > 17 horas, es decir TIF corto y TIF largo sí que influye en la supervivencia del injerto, además, es importante destacar que en este estudio de Madrid-Trasplante también están incluidos pacientes de nuestro hospital. (datos no publicados)

Por el contrario, al analizar los donantes añosos (> 60 años) con una duración del injerto < 125 meses con el TIF ≤ 12 horas ó > 13 horas, sí que influyó en la supervivencia del injerto, así que donantes añosos con TIF ≤ 12 horas presentan mejor sobrevida. En los análisis realizados por Cecka JM, et al (131) y Preuschof L, et al (143) se confirma que el TIF influye negativamente en la supervivencia del trasplante renal en donantes añosos. Debido a que el % de donantes añosos es cada vez mayor, conseguir un tiempo de isquemia fría menor de 12 horas parece tener cada vez mayor importancia.

3.2.- FACTORES QUE NO INFLUYERON EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO:

Ni enfermedad/infección por CMV, pielonefritis aguda/ITU, virus hepatitis C, número de incompatibilidades HLA, PRA máximo, transfusiones pre-trasplante, sexo del receptor, sexo del donante, edad del receptor, rechazo agudo precoz y tiempo de isquemia fría. Algunos de estos factores ya han sido comentados.

a) Número de incompatibilidades HLA.

Al inicio la compatibilidad HLA era esencial pues la inmunosupresión al principio era con azatioprina, pero posteriormente fue mejorando, obteniendo una inmunosupresión cada vez más potente pasando a ciclosporina y finalmente a tacrolimus. En nuestro estudio la compatibilidad HLA no ha influido en la supervivencia del injerto renal. Aunque en los estudios multicéntricos de Terasaky en Estados Unidos y Opelz en Europa se ha confirmado que la histocompatibilidad HLA influye en la supervivencia a largo plazo, (96-97) sin embargo, en análisis realizados en un solo centro no se ha demostrado esta influencia sobre la supervivencia. (183) Esto podría ser explicado porque, a diferencia de los estudios multicéntricos, en las series realizadas en un solo centro el número de pacientes con 5-6 compatibilidades, así como el número de pacientes con 5-6 incompatibilidades es muy pequeño con lo cual esta diferencia no se puede observar, así que hay que intentar poner el injerto con el mayor número de compatibilidades posibles para obtener una mejor supervivencia del injerto.

b) Enfermedad/Infección por CMV.

La infección por CMV no está aún demostrada su relación con el desarrollo de NCI. (77) Además de los efectos directos que produce la infección por CMV también produce efectos inmunomoduladores actuando sobre todo en los vasos, parece existir una mayor frecuencia de estenosis de la arteria renal lo que parece indicar que la infección por CMV favorece el desarrollo de arterioesclerosis y aumenta de esta manera el desarrollo de NCI. (158-164). En nuestra serie no influyó en la supervivencia del injerto renal, pero hay que destacar que el número de pacientes era muy bajo. Además el diagnóstico de CMV era difícil, de hecho hasta el año 2005 no hubo posibilidades de realizar la PCR de CMV considerando diagnóstico si la IgM era positiva a los 20 días, por tanto había un alto porcentaje en los que no se diagnosticaba.

c) Número de transfusiones.

El número de transfusiones no influyó en la supervivencia del injerto en nuestro trabajo. En el pasado era importante para el futuro del receptor las transfusiones y se clasificaban a los pacientes en respondedores y no respondedores. Posteriormente se observó que en los pacientes politransfundidos aumentaban las tasas de anticuerpos citotóxicos, aumentando el número de rechazos agudos y disminuyendo la supervivencia del injerto. El hecho de que no haya influido el número de transfusiones en nuestra serie podría ser explicado porque nosotros hacemos pruebas cruzadas como ya hemos comentado anteriormente, incluso con los sueros postransfusión que habían presentado > 10% de anticuerpos.

d) Las pielonefritis agudas/ITU.

Las pielonefritis agudas no influyen en la supervivencia del injerto en nuestro estudio. Este hecho puede ser explicado porque si las infecciones se tratan de una manera precoz y correcta no van a influir en la supervivencia del trasplante renal.

e) Infección por virus C.

En cuanto a la infección por Virus C no hemos encontrado que influya en la supervivencia del injerto renal, debido posiblemente a un bajo número de pacientes en nuestra serie.

f) Edad del receptor.

La edad del receptor no influyó en la supervivencia del injerto renal. Este hecho sea debido posiblemente a que la edad media del receptor en nuestra serie era aproximadamente de 43 años, es decir, pacientes jóvenes, no como actualmente donde la edad de los donantes y de los receptores ha aumentado de manera muy significativa lo que hace que influya en la supervivencia del injerto renal disminuyendo la sobrevida del injerto.

g) Sexo del receptor y sexo del donante.

El sexo del receptor y el sexo del donante tampoco presentaron significación estadística en la supervivencia del trasplante renal a largo plazo. Quizá esto se deba a que cuando nosotros realizamos el trasplante siempre se procura que los riñones procedentes de donantes con bajo peso, normalmente mujeres, no se implanten en receptores con un peso mayor, evitando de esta manera la hiperfiltración renal que a largo plazo influiría en la supervivencia del injerto renal.

h) Inmunosupresión.

Al intentar realizar el análisis por intención de tratar en nuestra serie observamos que al ser un estudio retrospectivo la inmunosupresión iba variando a lo largo del tiempo, con lo cual no podíamos hacer un análisis estricto. De hecho en el 56,66% (234 pacientes) de los pacientes hubo cambio del tratamiento inmunosupresor, incluso se realizaron 302 modificaciones lo que significa que hubo pacientes en los que se cambió el tratamiento en más de una ocasión. Otro de los motivos es que hay numerosos análisis prospectivos, randomizados, a doble ciego donde han analizado los diferentes esquemas de inmunosupresión con respecto a la supervivencia del injerto. Por lo que debido a estas dos razones no analizamos su influencia en la supervivencia del injerto a largo plazo.

3.4.- COMENTARIOS

Nuestros resultados coinciden con los publicados en la mayoría de los estudios en cuanto a causa de muerte del donante, edad del donante, rechazo agudo tardío, retraso en la función inicial del injerto, PRA último, todos estos factores influyen negativamente en la supervivencia del injerto. Sin embargo, a diferencia de otros estudios, el tiempo de isquemia fría sólo ha sido significativo en donantes añosos y el número de incompatibilidades HLA no influye en la supervivencia del injerto en nuestra serie.

3.5.- SUPERVIVENCIA GLOBAL:

Al valorar la supervivencia global de los trasplantados durante este período donde se excluyeron los no funcionantes a los 6 meses, se objetivó que la supervivencia a los 60 meses fue de un 95-96% y a los 120 meses fue aproximadamente de un 82-83%, es decir, hay una supervivencia a largo plazo en nuestro trabajo muy buena si excluimos aquellos injertos perdidos durante los 6 primeros meses del trasplante.

3.6.- EVOLUCIÓN DE LAS CREATININAS Y MDRD EN LOS 10 PRIMEROS AÑOS DEL TRASPLANTE

En los estudios realizados por Pascual J, et al (10), Hariharan S, et al (11), Fonseca I, et al (12), Fitzsimmons W, et al (13) y Paraskevas S, et al (14) se ha objetivado que los niveles de creatinina al año son un importante predictor de supervivencia a largo plazo, a menores niveles de creatinina mejor supervivencia. De hecho, diferencias leves de creatinina se asocian con un impacto muy significativo en la sobrevida del injerto. Sin embargo, el utilizar solo la creatinina como marcador de supervivencia a largo plazo no parece ser suficiente, por lo que es necesario añadir otros factores que evalúen la supervivencia a largo plazo como puede ser el cálculo de la función renal. Por ello, en nuestro análisis valoramos no solo la evolución de creatinina, sino también el MDRD durante diez años en aquellos factores influyentes en la supervivencia del injerto renal a lo largo de 25 años de trasplante.

No hay estudios a largo plazo que evalúen de qué manera los niveles iniciales de creatinina y de función renal influyen no solo en la supervivencia sino también en el mantenimiento de la función renal a lo largo del tiempo. Así, aunque la función renal era peor a los 12 meses del trasplantes en aquellos pacientes que presentaban factores con influencia negativa sobre la supervivencia a largo plazo del injerto (causa de muerte, edad del donante, riñón local/enviado, retraso en la función inicial del injerto) esta función renal se mantenía bastante estable a lo largo de los años (al menos hasta el 7º-8º año). Solo los pacientes con donantes añosos y los que habían sufrido retraso en la función inicial del injerto presentaban un mayor deterioro a partir del 7-8º año.

Sin embargo, a pesar de tener una mejor función renal al año del trasplante, aquellos pacientes que sufrieron un episodio de rechazo agudo tardío presentaron un rápido deterioro de la función renal con escasa respuesta a los distintos tratamientos instaurados. Probablemente, como ya se ha señalado anteriormente, una insuficiente inmunosupresión y la presencia de un rechazo agudo humoral mediado por anticuerpos hayan jugado un importante papel en esta evolución. Llama también la atención los pacientes con PRA último > 10% que a pesar de influir de manera negativa en la supervivencia del injerto, presentan mejor función renal a lo largo de la evolución que los pacientes con PRA < 10%, esto posiblemente sea debido al pequeño número de pacientes analizados.

CONCLUSIONES

- 1.- La supervivencia global del injerto renal de donante cadáver fue del 55,33% a los 120 meses, siendo el rechazo crónico responsable de la pérdida en aproximadamente la mitad de los casos.
- 2.- Al comparar los 2 períodos se objetivó una mejoría notable de la supervivencia a los 60 meses, siendo en el segundo período de un 77,9% y en el primer período de un 61,3%.
- 3.- Al comparar las causas de pérdida del injerto renal se observó en el segundo período una disminución notable de las trombosis vasculares y complicaciones técnicas, así como del rechazo crónico, rechazo hiperagudo y rechazo agudo, sin embargo, aumentó en el segundo período el éxitus del paciente con riñón funcionando de causa neoplásica, por sepsis y causa cardiovascular. Esto parece deberse a la mayor potencia de los nuevos inmunosupresores disponibles.
- 4.- Aquellos injertos que eran funcionantes a los 6 meses del trasplante tuvieron una supervivencia del 95% a los 60 meses y del 82% a los 120 meses.
- 5.- Edad donante > 60 años, retraso en la función inicial del injerto, causa de muerte del donante de causa cerebrovascular, injertos enviados, rechazo agudo tardío, título de anticuerpos citotóxicos >10% tuvieron una influencia negativa en la supervivencia del injerto a largo plazo.
- 6.- El tiempo de isquemia fría > 12 horas solo fue un factor negativo significativo si donante > 60 años.
- 7.- No influyeron en la supervivencia del injerto la Enfermedad por CMV, Pielonefritis aguda, Virus hepatitis C, Número de incompatibilidades HLA, PRA máximo, Transfusiones pre-trasplante, Sexo del receptor, Sexo del donante, Edad del receptor, Rechazo agudo precoz y Tiempo de isquemia fría.
- 8.- En lo referente a la función renal fue peor al año del trasplante en aquellos injertos con factores que influyeron negativamente sobre la supervivencia del injerto a largo plazo, sin embargo, esta función renal se mantuvo bastante estable a lo largo del tiempo al menos hasta el 7º-8º año, excepto los injertos que presentaron rechazo agudo tardío que sufrieron un deterioro rápido de la función renal durante la evolución.
- 9.- El cambio del perfil del donante y el receptor, los nuevos inmunosupresores, la inducción de tolerancia y otros avances en el campo del trasplante renal nos ayudarán sin duda alguna, a seguir mejorando nuestros resultados.

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. Álvarez J. Historia del trasplante renal. En Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM, editores. Trasplante renal. 1 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.p. 1-2.
3. Doyle AM, Lechler RI, Turka LA. Organ Transplantation: Halfway through the First Century. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2965-71.
4. Morris PJ. Transplantation. A medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med* 2004; 351 (26): 2678-80.
5. Ramanathan V, Goral S, Helderman JH. Renal Transplantation. *Semin Nephrol* 2001; 21(2): 213-9.
6. Pallardó Mateu LM. Clínica del trasplante renal. En Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM, editores. Trasplante renal. 1 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.p. 137-257.
7. Meier-Kriesche H, Schold J, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transpl* 2004; 4 (8): 1289-95.
8. ANZdata Registry Report 2008. [accesado 5 Oct 2012]. Disponible en: www.anzdata.org.au/
9. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transpl* 2009; 9: 527-35.
10. Pascual J, Marcén R, Zamora J, Fernández AM, Burgos FJ, Villafruela JJ, et al. Very early serum creatinine as a surrogate marker of graft survival beyond 10 years. *J Nephrol* 2009; 22(1): 90-8.
11. Hariharan S, Mc Bride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62(1): 311-8.
12. Fonseca I, Almeida M, Santos J, Dias L, Lobato L, Henriques AC, et al. First-Year Renal Function Predicts Long-Term Renal Allograft Loss. *Transplant Proc.* 2011; 43(1): 106-12.
13. Fitzsimmons W, Thompson D, Hariharan S, Van Veldhuisen P. Serum creatinine as a surrogate endpoint for graft loss in kidney transplantation validation efforts from multicenter trials. *Am J Transpl* 2002; 2 suppl 3: 272 (abstract 533).
14. Paraskevas S, Kandaswamy R, Humar A, Gillingham K, Gruessner R, Payne W, et al. Predicting long-term kidney graft survival: can new trials be performed. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1256-9.
15. Meier-Kriesche H, Schold J, Sirinivas T, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a market decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transpl* 2004; 4: 378-83.
16. Hariharan S. Long-Term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (6 Suppl 6): S44-50.
17. Zhou H, Wu Z, Ma L, Wu W, Yang S, Wang Q, et al. Assessing immunologic function through CD4T-lymphocyte adenosine triphosphate levels by Immunoknow assay in Chinese patients following renal transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43 (7): 2574-8.
18. Kowalski RJ, Post DR, Mannon RB, Sebastian A, Wright HI, Sigle G, et al. Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay. *Transplantation* 2006; 82(5): 663-8.
19. Uemura T, Riley TR, Khan A, Hollenbeak C, Schereibman I, Ghahramani N, et al. Immune functional assay for immunosuppressive management in post-transplant malignancy. *Clin Transplant.* 2011; 25 (1): E32-7.

20. Berglund D, Bengtsson M, Biglarnia A, Berglund E, Yamamoto S, von Zur-Mühlen B, et al. Screening of mortality in transplant patients using an assay for immune function. *Transpl Immunol* 2011; 24 (4): 246-50.
21. Laguna del Estal P. Bases del tratamiento con glucocorticoides. *Emergencias* 2011; 13(5): 2-9.
22. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (10): 1910-7.
23. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D. Steroid Withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 2004; 78 (10): 1548-56.
24. Vicenti F, Monaco A, Grinyó J, Kinkhabwala M, Roza A. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporin microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2003; 3(3): 306-11.
25. Ter Meulen CG, Van Riemsdijk I, Hené RJ, Christiaans MH, Borm GF, Van Gelder T, et al. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2004; 4 (5): 803-10.
26. Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, Squifflet JP, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2005; 5 (1): 87-95.
27. Kumar MS, Heifets M, Fyfe B, Saaed MI, Mortiz MJ, Parikh MH, et al. Comparison of steroid avoidance in tacrolimus/mycophenolate mofetil and tacrolimus/sirolimus combination in kidney transplantation monitored by surveillance biopsy. *Transplantation* 2005; 80 (6): 807-814.
28. Chan GL, Canafax DM, Johnson CA. The therapeutic use of azathioprine in renal transplantation. *Pharmacotherapy* 1987; 7(5): 165-77.
29. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Emteric-Coated Mycophenolate Sodium can be Safely Administered in Maintenance Renal Transplant Patient. Results of a 1-year Study. *Am J Transplant* 2004; 4 (2): 237-43.
30. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Emteric –Coated Mycophenolate Sodium can be Safely Administered in Maintenance Renal Transplant Patient. Results of a 1-year Study. *Am J Transplant* 2004; 4(2): 231-236.
31. IQB 2009. [accesado 11 Oct 2012]. Disponible en: www.iqb.es.
32. Mathew TH. A blinded, long-term randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. Results at three years. *Transplantation* 1998; 65 (11): 1450-4.
33. US Mycophenolate Study Group. Mycophenolate Mofetil in cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (2): 296-303.
34. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-years results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 1999; 68 (3): 391-6.
35. Meier-Kriesche H-U, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1341-6.
36. González Molina M, Serón D, García del Moral R, Carrera M, Sola E, Jesús Alférez M, et al. Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy: A follow-up study by the Spanish Cooperative Study Group of Chronic Allograft nephropathy. *Transplantation* 2004; 77 (2): 215-20.

37. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Delta analysis of posttransplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation* 2004; 78 (3): 434-41.
38. Zhang Q, Liang LW, Gjertson DW, Lassman C, Wilkinson AH, Kendrick E, et al. Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction. *Transplantation* 2005; 79 (5): 591-8.
39. Vicenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002; 73 (5): 775-82.
40. Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 1: i7-11.
41. Nankivell BJ, Chapman JR, Bonovas G, Gruenewald SM. Oral cyclosporine but not tacrolimus reduces renal transplant blood flow. *Transplantation* 2004; 77 (9): 1457-9.
42. Mayer AD. Chronic rejection and graft half-life: five-year follow-up of the European tacrolimus Multicenter Renal Study. *Transplant Proc* 2002; 34 (5): 1491-2.
43. Mayer AD. Four-year follow-up of the European tacrolimus Multicenter Renal Study. *Transplant Proc* 1999; 31 (7A): 27S-28S.
44. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (2): 368-73.
45. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L, Burke G, Miller J. Posttransplant hyperglycemia: increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1989; 47 (2): 278-81.
46. Mayer AD, Dmitrewsky J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64 (3): 436-43.
47. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vicenti F, Deierhoi MH. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997; 63 (7): 977-83.
48. Krämer BK, Zülke C, Kammerl MC, Schmidt C, Hengstenberg C, Fischereeder M, et al. Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3 (8): 982-7.
49. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JJ, Christiaans MH, Vos PF, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant* 2004; 4 (6): 937-45.
50. Morris-Stiff G, Singh J, Ostrowski K, Balaji V, Moore R, Darby C, et al. Prospective randomized study comparing FK 506 (Prograf) and cyclosporine A (neoral) as primary immunosuppression in cadaveric renal transplants at a single institution: interim report of the first 80 cases. *Transplant Proc* 1998; 30 (4): 1295-6.
51. Pallardó L por el Grupo de Estudio Mozart. En *Nefrología*; 2002; XXXII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología, Bilbao, 12-16. Octubre, 2002.
52. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78 (2): 242-9.
53. Moreso F, Serón D, Carrera M, Gil-Vernet S, Cruzado JM, Hueso M, et al. Baseline immunosuppression is associated with histological findings in early protocol biopsias. *Transplantation* 2005; 78 (7): 1064-8.
54. Baboolal K. A phase III prospective, randomized study to evaluate concentration-controlled sirolimus (rapamune) with cyclosporine dose minimization or elimination at six months in de novo renal allograft recipients. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1404-8.

55. Jonhson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72 (5): 777-86.
56. Ruiz JC, Campistol JM, Grinyó JM, Mota A, Prats D, Gutiérrez JA, et al. Early cyclosporine A withdrawal in kidney-transplant recipients receiving sirolimus prevents progression of chronic pathologic allograft lesions. *Transplantation* 2004; 78 (9): 1312-8.
57. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant Int* 2005; 18 (1): 22-8.
58. Mc Alister VC, Gao Z, Peltekian K, Domingues J, Mahalati K, Mac Donald AS. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 2000; 355 (9201): 376-7.
59. Grinyo JM, Campistol JM, Paul J, García-Martínez J, Morales JM, Prats D, et al. Pilot randomized study of early Tacrolimus withdrawal from a regimen with sirolimus plus tacrolimus in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4 (8): 1308-14.
60. Gonwa T, Méndez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1213-20.
61. Mulay AV, Hussain N, Fergusson D, Knoll GA. Calcineurin inhibitors withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant* 2005; 5 (7): 1748-56.
62. Morales JM, Wrammer L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andrés A, et al. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2 (5): 436-42.
63. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wrammer L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69 (7): 1252-60.
64. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999; 67 (7): 1036-42.
65. Campistol JM, Gutiérrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77 (5): 760-2.
66. Euvrad S, Ulrich C, Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg* 2004; 30 (4 Pt2): 628-33.
67. Zaltzman JS, Prasad R, Chun K, Jothy S. Resolution of renal allograft associated post-transplant lymphoproliferative disorder with the introduction of sirolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (8): 1748-51.
68. Elsharkawi M, Staib L, Henne-Bruns D, Mayer J. Complete remission of postransplant lung metastases from hepatocellular carcinoma under therapy with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2005; 79 (7): 855-7.
69. Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplant Rev* 2006; 20: 1-18.
70. Vella J, Brennan DC. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation. [en línea]. *UpToDate*; 2006. [accesado 15 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
71. Knight RJ, Kerman RH, Schoenberg L, Podder H, Van Buren CT, Katz S, et al. The selective use of basiliximab versus thymoglobulin in combination with sirolimus for

- cadaveric renal transplant recipients at low risk versus high risk for delayed graft function. *Transplantation* 2004; 78 (6): 904-10.
72. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrige V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2004; 78 (4): 584-90.
73. Lovesio C. Tratamiento inmunosupresor. [en línea]. Buenos Aires: El Ateneo; 2001. [accesado 30 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.intramed.net>.
74. Oppenheimer Salinas F, Pascual Santos J, Pallardó Mateu L. Inmunosupresión en el trasplante renal. [en línea]. *Nefrología digital*; 2011. [accesado 27 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.nefrologiadigital.com>
75. Rodrigo Orozco B, David Benavente M. Interacciones farmacológicas en trasplante. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21(2): 248-53.
76. Fabrizi F, Bromberg J, Elli A, Dixit V, Martin P. Review article: hepatitis C virus and calcineurin inhibition after renal transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(8): 657-66.
77. Morales JM, Amado A, González E, Martínez MA. Trasplante renal. En: Cuervas-Mons V, Alonso-Pulpón L, Morales JM, Sánchez V. *Introducción al trasplante de órganos y tejidos*. 3 ed. Madrid: Tile Von S.L; 2009.p.219-340.
78. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Mar; 24 (3):1039-47.
79. Pascual J, Burgos J. Evaluación de las complicaciones quirúrgicas asociadas al trasplante renal en España. Informe preliminar. Noviembre 2007.
80. ONT. Actividad de donación y trasplantes de órganos 2005. [accesado 18 Oct 2012]. Disponible en: www.senefro.org.
81. Shoskes DA, Hanbury D, Cranston D, Morris PJ. Urological complications in 1,000 consecutive renal transplant recipients. *J Urol* 1995; 153 (1): 18-21.
82. Serrallach N, Gutiérrez R, Serrate R, Aquilò F, Muñoz J, Franco E, et al. Renal allograft ruptura: surgical treatment by renal corsetage with lyophilized human dura. *J Urol*, 1985; 133 (3): 452-5.
83. Benoit G, Blanchet P, Eschwege P, Alexandre L, Bensadoun H, Charpentier B. Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: a prospective randomized study. *J Urol* 1996; 156 (3): 881-4.
84. Secin F, Rovegno AR, Marrugat R, Virasoro R, Lautersztein GA, Fernandez H. Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. *J Urol* 2002; 168 (3): 926-30.
85. Kristo B, Phelan MW, Gritsch HA, Schulam PG. Treatment of renal transplant ureterovesical anastomotic strictures using antegrade balloon dilation with or without holmium: YAG laser endoureterotomy. *Urology* 2003; 62 (5): 831-4.
86. Latchamsetty KC, Mital D, Jensik S, Coogan CL. Use of collagen injections for vesicoureteral reflux in transplanted kidneys. *Transplant Proc* 2003; 35(4): 1378-80.
87. Ali-El Dein B, Osman Y, Shokeir AA, Shehab El-Dein AB, Sheashaa H, Ghoneim MA. Multiple arteries in live donor renal transplantation: surgical aspects and outcomes. *J Urol* 2003; 169 (6): 2013-7.
88. Osman Y, Shokeir A, Ali-El-Dein B, Tantawy M, Wafa EW, el-Dein AB, et al. Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol* 2003; 169 (3): 859-62.
89. Serrallach N, Serrate R, Franco E, Muñoz J, Aquilò F, Gutierrez R, et al. Renal artery stenosis in transplanted kidney: management and results in six patients. *Eur Urol* 1985; 11: 31-5.
90. Favre JP, Veyret C, Barral X. Complicaciones vasculares del trasplante renal. En: *encyclopédie Medico- Chirurgicale*. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, París; 2002, 41-104-B.

91. Talbot-Wright R. Complicaciones vasculares del trasplante renal. En: Talbot-Wright R, Carretero P. Manual de cirugía del trasplante renal. Editorial Médica Panamericana 1995. p. 147-68.
92. Gutiérrez R, Saenz A, Cofan. Tratamiento del linfocelo en el trasplante renal por cirugía laparoscópica. *Cir Laparos Endosc* 1995; 2 (3): 127-30.
93. Fuller TF, Kang S, Hirose R, Feng S, Stock PG, Freise CE. Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage. *J Urol* 2003; 169 (6): 2022-5.
94. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004; 77 (10): 1555-61.
95. Gutiérrez R, Peri L, Alcaraz. Cirugía del trasplante renal. Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal. En Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM, editores. *Trasplante renal*. 1 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.p. 117-127.
96. Opelz G, Schwanz V, Engelman A, Back D, Wilk M, Keppel E. Long-term impact of HLA matching on kidney graft survival in cyclosporine-treated recipients. *Transplant Proc* 1991; 23 (1 Pt 1): 373-5.
97. Terasaki PI, Koyoma H, Cecka JM, Gjertson DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57 (10): 1450-4.
98. Kanter J, Sancho A, Gavela E, Puig N, Beltran S, Avila A, et al. HLA Antibodies Detected by Single Antigen Bead Flow Cytometry: Risk Factors and Outcomes After Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44 (9): 2529-31.
99. Otten HG, Verhaar MC, Borst HP, Hené RJ, van Zuilen AD. Pretransplant donor-specific HLA class-I and-II antibodies are associated with an increased risk for kidney graft failure. *Am J Transplant* 2012; 12 (6): 1618-23.
100. Caro-Oleas JL, González-Escribano MF, González-Roncero FM, Acevedo-Calado MJ, Cabello-Chaves V, Gentil-Govantes MA, et al. Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (3): 1231-8.
101. Lachman N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, et al. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by Luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 2009; 87 (10): 1505-13.
102. Lee PC, Zhu L, Terasaki PI, Everly MJ. HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection of renal grafts loss. *Transplantation* 2009; 88 (4): 568-74.
103. Terasaki PI. A personal perspective: 100-year history of the humoral theory of transplantation. *Transplantation* 2012; 93 (8): 751-6.
104. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49 (2): 518-24.
105. Burke JF Jr, Pirsch JD, Ramos EL, Salomon DR, Stablein DM, Van Buren DH, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1994; 331 (6): 358-63.
106. Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ. Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999; 68 (8): 1200-3.
107. Vereerstraeten P, Abramowicz D, De Pauw L, Kinnaert P. Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival of rejection episodes with complete functional recovery. *Transplantation* 1997; 63 (12): 1739-43.
108. Crespo M, Solé M, Aréstegui JL, Lozano M, Mantorell J, Oppenheimer F. Rechazo agudo humoral o rechazo agudo mediado por anticuerpos anti-HLA pos-trasplante renal. *Nefrología* 2006; 26 Suppl 7: 15-31.

109. Pefaur J, Elqueta S. Inmunidad humoral y trasplante renal. Posibilidades terapéuticas. *Rev Med Clin Condes*. 2010; 21(2): 239-47.
110. Haririan A, Kiangkitiwana B, Kukurugabet D. The impact of C4d pattern and donor-specific antibody on graft survival in recipients requiring indication renal allograft biopsy. *Am J Transplant* 2009; 9 (12): 2758-67.
111. Kedainis RL, Kocha MJ, Brennan DC, Liapis H. Focal C4d in renal allografts is associated with the presence of donor-specific antibodies and decreased allograft survival. *Am J Transplant* 2009; 9 (4): 812-9.
112. Tejani A, Cortes L, Stablein D. Clinical correlates of chronic rejection in pediatric renal transplantation a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1996; 61(7): 1054-8.
113. Monaco AP, Burke JF Jr, Ferguson RM, Halloran PF, Kahan BD, Light JA, et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis* 1999 Jan; 33 (1): 150-60.
114. Opelz G, Döhler B. Cyclosporine and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 2001; 72 (7): 1267-73.
115. Uehling DT, Hussey JL, Weinstein AB, Wank R, Bach FH. Cessation of immunosuppression after renal transplantation. *Surgery* 1976; 79 (3): 278-82.
116. Armstrong SH, Weiner MF. Noncompliance with pos-transplant immunosuppression. *Int J Psychiatry Med* 1981-1982; 11 (1): 89-95.
117. Didlake RH, Dreyfus K, Kerman RH, Van Buren CT, Kahan BD. Patient noncompliance: a major cause of late graft failure in cyclosporine-treated renal transplants. *Transplant Proc* 1988; 20 (3 Suppl 3): 63-9.
118. Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Bartus S, Hull D, Schweizer R. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1989; 21 (1 Pt 1): 833-4.
119. Schweizer RT, Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Hull D, Bartus S. Noncompliance in organ transplant recipient. *Transplantation* 1990; 49 (2): 374-7.
120. Kiley DJ, Lam CS, Pollak R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55 (1): 51-6.
121. Sketris I, Waite N, Grobler K, West M, Gerus S. Factors affecting compliance with cyclosporine in adult renal transplant patients. *Transplant Proc* 1994; 26 (5): 2538-41.
122. De Geest S, Borgermans I, Gemoets H, Abraham I, Vlaminck H, Evers G, et al. Incidence, determinants and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59 (3): 340-7.
123. Siegal BR, Greenstein SM. Postrenal transplant compliance from the perspective of african-americans, hispanic-americans and anglo-americans. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4 (1): 46-54.
124. Fernández M, López J, Miranda B, Matesanz R. Adhesión al tratamiento en pacientes receptores de trasplante renal. Estudio multicéntrico español. *Nefrología* 1998; 18(4): 316-25.
125. Oppenheimer F, Aljama P, Asensio C, Bustamante J, Crespo JF, Guirado L. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 3: iii 11-5.
126. Andrés A, Herrero JC, Praga M, Segura J, Rodicio L, Morales JM. Trasplante renal con donantes de edad avanzada 1998; 18 (4): 50-8.
127. Alexander JW; Bennett LE, Breen TJ. Effects of donor age on outcome of kidney transplantation. *Transplantation*. 1994; 57: 871-876.
128. Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, Alfrey Waskerwitz J, Bartlett ST. Utilization of the older donor for renal transplantation. *Am J Surgery* 1996; 172 (5): 551-7.
129. Terasaki PI, Gjerston DW, Cecka JM, Takemoto S, ChoYW. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transpl* 1997; 11(5 Pt1): 366-72.

130. Rao KV, Kasiske BL, Odlund AD, Ney AL, Andersen RC. Influence of cadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome. *Transplantation* 1990; 49 (1): 91-5.
131. Cecka JM, Terasaki PI. Optimal use for older donor kidneys: older recipients. *Transplant Proc* 1995; 27 (1): 801-2.
132. Watson CJ, Johnson RJ, Birch R, Collet D, Bradley JA. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 93 (3): 314-8.
133. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: The concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (1): 167-81.
134. van der Vliet JA, Warlé MC, Cheung CL, Teerenstra S, Hoitsma AJ. Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25(6): E612-6.
135. Cicciarelli J, Iwaki Y, Mendez R, Asai P, Bogaard T, Khetan U, et al. Effects of cold ischemia time on cadaver renal allografts. *Transplant Proc* 1993; 25(1 Pt 2):1543-6.
136. Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol* 1996; 155 (6):1831-40.
137. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang AD, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008; 85(7 Suppl):S3-9.
138. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation.* 1997; 63 (7): 968-74.
139. Barba J, Zudaire JJ, Robles JE, Tienza A, Rosell D, Berián JM, et al. ¿Existe un intervalo de tiempo de isquemia fría seguro para el injerto renal? *Actas Urol Esp* 2011; 35 (8): 475-80.
140. Opelz G. Cadaver kidney graft outcome in relation to ischemia time and HLA match. Collaborative Transplant Study. *Transplant Proc* 1998; 30 (8):4294-6.
141. Roodnat JJ, Mulder PG, van Riemsdijk IC, IJzermars JN, van Gelder T, Weimar W. Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure. *Transplantation* 2003; 75(6):799-804.
142. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation.* 2007; 83: 247-53.
143. Preuschhof L, Lobo C, Offerman G. Role of cold ischemia time and vascular rejection in renal grafts from elderly donors. *Transplant Proc* 1991; 23 (1 Pt 2): 1300-1.
144. Koning OH, Ploeg RJ, van Bockel JH, Groenewegen M, van der Woude FJ, Persijn GG, et al. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin in multi-organ donors. European Multicenter Study Group. *Transplantation* 1997; 63 (11): 1620-8.
145. Tejani AH, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, Harmon WE, Kohaut EC. Predictive factors for delayed graft function (DGF) and its impact on renal graft survival in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatric Transplant* 1999; 3(4): 293-300.
146. Joosten SA, Sijpkens YWJ, Paul LC. Chronic rejection in renal transplantation. *Transplant Rev* 2003; 17: 118-130.
147. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 3 (2): 162-9.
148. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kid Dis* 1993; 21 (5 Suppl 2): 66-72.
149. Mackenzie HS, Azuma H, Rennke HG, Tilney NL, Brenner BM. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: insights from experimental studies in rats. *Kidney Int* 1995; 52: S38-42.

150. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998; 53 (81): 217-22.
151. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000 Feb 2; 283 (5): 633-8.
152. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002; 62 (5): 1848-54. smoking on kidney transplant outcomes: analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation* 2011; 92(10): 1101-7.
153. Hurst FP, Altieri M, Patel PP, Jindal TR, Guy SR, Sidawy AN, et al. Effect of smoking on kidney transplant outcomes: analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation* 2011; 92(10): 1101-7.
154. Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001; 71(12): 1752-7.
155. Ruiz JC, Sánchez-Fructuoso A, Zárraga S. Management of proteinuria in clinical practice after kidney transplantation. *Transplantation Rev (Orlando)* 2012; 26 (1): 36-43.
156. Soler MJ, Riera M, Gutierrez A, Pascual J. New options and perspectives for proteinuria management after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26 (1): 44-52.
157. Melilli E, Cruzado JM, Bestard O, Hernández D. Mechanisms and risk factors for the development of the proteinuria after kidney transplantation. *Transplantation Rev (Orlando)* 2012; 26(1): 14-9.
158. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S78-86.
159. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005; 5 (2): 218-27.
160. Paya CV. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (4): 596-603.
161. Paya CV, Razonable RR. Cytomegalovirus Infection after Solid Organ Transplantation. In Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, editores. *Transplant Infections*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2003.p. 298-325.
162. Griffiths PD. The 2011 Grand lectura The treatment of cytomegalovirus infection. *J Antimicrob Chemoter.* 2002; 49(2): 243-53.
163. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(1): 83-121.
164. Resik S, Enamorado A, Kouri V, Suárez C, García S. Monitoreo de la infección por CMV en pacientes con trasplante renal: primera experiencia en Cuba. *Rev Cubana Med Trop*; 2000; 52(3): 203-10.
165. Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO). Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:S1-155.
166. Ginevri F, Azzi A, Hirsch HH, Basso S, Fontana I, Cioni M, et al. Prospective monitoring of poliovirus BK replication and impact of pre-emptive intervention in pediatric kidney recipients. *Am J Transplant* 2007; 7 (12):2727-35.
167. Nicleleit V. Animal models of polyomavirus nephropathy: hope and reality. *Am J Transplant* 2006; 6 (7):1507-9.
168. Burgos D, Jironda C, Martín M, González-Molina M, Hernández D. Nefropatía asociada a infección por poliovirus BK. *Nefrología* 2010; 30 (6): 613-7.
169. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78 (4): 557-65.

170. Solez K, Flavio V, Ronald F. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U. S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998; 66(12): 1736-40.
171. Nankiwell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Champman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349 (24): 2326-33.
172. Bakker RC, Hollander AA, Mallat MJ, Brujin JA, Paul LC, de Fijter JW. Conversion from cyclosporine to azathioprine at three months reduces the incidence of chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64 (3): 1027-34.
173. Ciancio B, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 2004; 77 (2): 252-8.
174. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP, et al. Long-term benefits sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (3): 809-17.
175. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55 (2): 713-23.
176. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff'05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7 (3): 518-26.
177. Cruzado JM, Bestand O, Grinyó JM. Terapéutica inmunosupresora. En: Hernando Avendaño. *Nefrología clínica*. 3 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.p. 1036-47.
178. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva, vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony Study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9 (8): 1876-85.
179. Ruggenti P. Chronic allograft nephropathy. A multiple approach to target nonimmunological factors. *Contrib Nephrol* 2005; 146: 87-94.
180. Aros C, Gatica A, Mezzano S. Nefropatía crónica del injerto. Clínica del trasplante renal. En Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM, editores. *Trasplante renal*. 1 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.p.137-257.
181. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57 (1): 307-13.
182. Campistol JM. Riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado renal. *Nefrología* 2002; 23 Suppl 4: 7-11.
183. Arias M, Cotruelo JG, Escallada R, de Francisco ALM, González M, Morales P, et al. Pérdida del injerto renal a largo plazo. *Nefrología* 1996; 23 Suppl 2: 31-8.
184. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (2 Suppl): S 254-64.
185. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4 (6): 905-13.
186. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (6):1582-8.
187. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6 (11): 2535-42.
188. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342 (9): 605-12.
189. Collaborative Transplant Study (CTS).