

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

COMPARACIÓN DE LOS REGÍMENES DE INDUCCIÓN DE TERAPIA  
INMUNOSUPRESORA POS TRASPLANTE RENAL. HOSPITAL GENERAL DE LA  
PLAZA DE LA SALUD. Noviembre, 2018-Julio, 2019.



Trabajo de grado presentado por Luis José Martínez y Marcos Calzado para optar  
por el título de:  
**DOCTOR EN MEDICINA**

Distrito Nacional: 2019

## CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatória	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	8
I.1. Antecedentes	9
I.2. Justificación	12
II. Planteamiento del problema	14
III. Objetivos	17
III.1. General	17
III.2. Específicos	17
IV. Marco teórico	18
IV.1. Trasplante renal	18
IV.1.1. Historia	18
IV.1.2. Anatomía renal	20
IV.1.3. Fisiología renal	22
IV.1.4. Fisiopatología insuficiencia renal crónica	26
IV.1.5. Epidemiología del trasplante renal	30
IV.1.6. Diagnóstico de insuficiencia renal crónica	32
IV.1.7. Prequirúrgico del trasplante renal	34
IV.1.8. Procedimientos quirúrgicos para el trasplante renal	39
IV.1.9. Post quirúrgico del trasplante renal	45
IV.1.10. Complicaciones del trasplante renal	45
IV.1.11. Terapia inmunosupresora post trasplante renal	49
IV.1.12. Complicaciones inmunológicas de la inmunosupresión	56
VI. Operacionalización de las variables	61
VII. Material y métodos	64

VII.1. Tipo de estudio	64
VII.2. Área de estudio	64
VII.3. Universo	64
VII.4. Muestra	65
VII.5. Criterio	65
VII.5.1. De inclusión	65
VII.5.2. De exclusión	65
VII. 6. Instrumento de recolección de datos	65
VII. 7. Procedimiento	65
VII.8. Tabulación	66
VII.9. Análisis	66
VII.10. Consideraciones éticas	66
VIII. Resultados	67
IX. Discusión	79
X. Conclusiones	84
XI. Recomendaciones	85
XII. Referencias	86
XIII. Anexos	91
XIII.1. Cronograma	91
XIII.2. Instrumento de recolección de datos	92
XIII. 3. Costos y recursos	94
XIII.4. Evaluación	95

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a Dios que es el creador de todo y dador de la sabiduría, sabemos que cualquier logro que podamos obtener ha de ser por él. También agradecemos a nuestros padres que son los principales auspiciantes de nuestra educación, y creyeron en nosotros dándonos el apoyo económico y emocional necesario para llevar a cabo nuestra carrera.

Agradecemos de manera especial a las autoridades y los buenos maestros de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña por invertir sus esfuerzos y dedicarse a la formación de profesionales con excelencia académica. Gracias a sus intervenciones y enseñanzas no solo hemos aprendido a ser buenos doctores, sino que hemos aprendido sobre profesionalidad, puntualidad y muchos otros valores importantes en nuestro desarrollo como médicos.

Agradecemos al personal de servicio de la universidad, en la biblioteca, en los pasillos de los edificios, en la cafetería, cada uno de ellos tuvo parte en nuestros días a lo largo de estos 6 años, muchas gracias por su servicio.

Por último, de manera especial queremos agradecer a nuestros compañeros de la universidad y en especial a nuestros compañeros que nos acompañaron en algún punto de nuestra carrera, cada uno de ustedes jugó un papel especial en nuestra formación académica, y representan la competencia del futuro en la medicina, sabemos que sin ustedes nos fuéramos las personas que somos hoy y debemos parte de este logro de nuestra carrera a ustedes.

Luis José Martínez y Marcos Calzado

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este trabajo de investigación especialmente a nuestros padres, hermanos y abuelos. Hacerlos sentir orgullosos es uno de nuestros mayores logros.

También hacemos una dedicatoria especial a la hermosa ciencia de la medicina, que nos motiva, nos reta y nos llena de pasión para servir en su nombre cada día, este trabajo es solamente un pequeño aporte de los tantos que nos quedan por hacer a la ciencia y a nuestro país.

Este trabajo también está dedicado a todos los investigadores de nuestro país ya que su trabajo es lo que hace crecer cada día al desarrollo de la medicina en nuestra isla.

Luis José Martínez y Marcos Calzado

## Resumen

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de recolección prospectiva. Con el objetivo de comparar el comportamiento, evolución y efectividad de los diferentes regímenes de terapia de inducción inmunosupresora utilizados en los pacientes post trasplante renal en el Hospital General De La Plaza De La Salud, Noviembre 2018-Julio 2019 Distrito Nacional, República Dominicana. La población estuvo conformado por 23 pacientes, a los que se le realizó un trasplante renal por insuficiencia renal crónica, con el objetivo de comparar la eficacia entre las distintas terapias de inducción inmunosupresoras aplicadas a cada paciente, durante el período noviembre, 2018-junio, 2019. El rango de edad más frecuente entre los pacientes de la muestra fue 46-55 años, representando un 27.27 por ciento del total. La terapia de inducción inmunosupresora más aplicada fue la cuádruple terapia con anticuerpo monoclonal, representando un 95.45 por ciento de la muestra. El 59.09 por ciento de los pacientes recibieron un trasplante cadavérico y el 40.91 por ciento, trasplante de donante vivo. El 13.6 por ciento de los pacientes con función retardada del injerto. Sin embargo, ninguno de los pacientes presento rechazo del riñón trasplantado. El 68.18 por ciento de los pacientes recibieron un trasplante con una compatibilidad HLA sub-óptima. El 31.82 por ciento de los pacientes recibieron un trasplante con una compatibilidad HLA óptima.

Palabras clave: trasplante, inmunoterapia, compatibilidad HLA.

## **Abstract**

An observational, descriptive and cross-sectional study of prospective collection was performed. With the objective of comparing the behavior, evolution and effectiveness of the different immunosuppressive induction therapy regimens used in patients after renal transplantation at the General Hospital of La Plaza De La Salud, November 2018-July 2019 National District, Dominican Republic. The universe consisted of 23 patients, who underwent a renal transplant due to chronic renal failure, with the aim of comparing the efficacy between the different immunosuppressive induction therapies applied to each patient, during the period November 2018-June 2019. The most frequent age range among the patients in the sample was 46-55 years, representing 27.27 percent of the total. The most applied immunosuppressive induction therapy was the quadruple monoclonal antibody therapy, representing 95.45 percent of the sample. 59.09 percent of the patients received a cadaveric transplant and 40.91 percent received a live donor transplant. 13.6 percent of patients with delayed graft function. However, none of the patients presented rejection of the transplanted kidney. 68.18 percent of patients received a transplant with sub-optimal HLA compatibility. 31.82 percent of patients received a transplant with optimal HLA compatibility.

Keywords: transplant, immunotherapy, HLA compatibility.

## I. INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es aceptado universalmente como la mejor terapia para el enfermo renal crónico; sin embargo, a pesar de los avances que en las últimas décadas han mejorado ostensiblemente el éxito del trasplante, el rechazo continúa siendo uno de los principales problemas.<sup>1</sup>

Son múltiples los factores que han contribuido a mejorar la sobrevida del injerto y del paciente; entre los más importantes se mencionan el uso de drogas inmunosupresoras, las transfusiones específicas pretrasplante, una mayor compatibilidad entre el donante y el receptor, un seguimiento más organizado del paciente y un óptimo manejo de las múltiples complicaciones postrasplante.<sup>1</sup>

El rechazo del injerto renal es una respuesta inmunológica compleja del huésped, cuando se expone a los antígenos no compatibles del donante. Las manifestaciones pueden variar desde una leve reducción en la función renal, hasta una insuficiencia renal aguda oligúrica, hipertensión y coagulación intravascular diseminada.<sup>1</sup>

Infecciones graves pueden acompañar o seguir a la terapia antirechazo, haciendo difícil el manejo del paciente. Las infecciones son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los receptores de un trasplante renal. Su prevención y tratamiento adecuado son pilares sobre los que debe asentarse un programa de trasplante renal de calidad. Los receptores de trasplante de un órgano sólido son susceptibles de padecer una gran variedad de complicaciones infecciosas que se presentan con frecuencia con síntomas poco específicos, imitando otras complicaciones como el rechazo o la toxicidad farmacológica.<sup>1</sup>

Los pacientes que reciben un trasplante renal tienen factores predisponentes de infección diferentes de los de la población general. Es necesario considerar la situación pretrasplante, la posible transmisión de infecciones a través del propio injerto renal, las complicaciones que hayan ocurrido en el postrasplante inmediato, el grado de inmunosupresión del paciente y sus comorbilidades. La infección nosocomial predomina durante las primeras semanas tras el trasplante; las infecciones oportunistas entre el 2do y el 6to mes (momento en el cual la inmunosupresión es mayor), y las infecciones



de adquisición comunitaria son las dominantes a partir del 6to mes. Sin embargo, en aquellos casos con complicaciones en el periodo inicial postrasplante pueden observarse infecciones graves oportunistas más allá de los 6 meses posteriores al trasplante.<sup>2</sup>

En los protocolos mundiales post trasplante renal se establecen regímenes de terapia de inducción a la inmunosupresión que permiten controlar el paso más crítico del trasplante, como lo son el post quirúrgico inmediato y la aceptación del injerto por parte del receptor. Estas terapias han sido un enigma por lo necesarias, pero a la vez riesgosas que son en comparación con las tasas de infecciones precoces tanto del injerto como del receptor que pueden producir.<sup>3</sup>

Desde las terapias triples con agentes cito tóxicos y esteroides combinados (tacrolimus, micofenolato y esteroides), hasta la agregación de los fármacos inunomoduladores más recientes, relacionados a anticuerpos monoclonales (basiliximab), y policlonales (timoglobulina), todas a pesar de sus diferentes mecanismos de acción y precios, son utilizadas y comprueban resultados óptimos en las terapias de inducción.<sup>3</sup>

Evaluando el comportamiento de estos fármacos, su tiempo de administración, y resultados con relación a los costos, gastos hospitalarios y menor cantidad de complicaciones, así como la disminución de los rechazos del injerto en comparación con la predisposición a infecciones precoces se estarán evaluando la efectividad, resultados y eficacia de los distintos regímenes de terapia de inducción inmunosupresora a pesar de sus diferencias en mecanismos de acción y tiempo de descubrimiento de las distintas moléculas farmacológicas empleadas.

### I.1. Antecedentes

En un estudio retrospectivo realizado por Krista Lentine *et al* en *Saint Louis University School of Medicine* en Estados Unidos en el 2015, se realizó un análisis descriptivo de un ensayo internacional aleatorizado y multicéntrico que incluyó 278 receptores de trasplante renal en EE. UU. Y Europa. El ensayo clínico comparo los resultados post trasplante de 1 año después del tratamiento con rATG (Timoglobulina)

O basiliximab como parte de los regímenes de inmunosupresión en receptores de aloinjerto renal de donantes fallecidos.<sup>4</sup>

La incidencia de rechazo agudo con rATG versus inducción con basiliximab fue 21.0 por ciento versus 32.8 por ciento ( $P= 0.07$ ). Supervivencia del paciente (52.8 % versus 52.2 %,  $P = 0.92$ ) y supervivencia del injerto (34.3 % versus 30.9 %,  $P= 0.56$ ) las tasas fueron numérica y estadísticamente similares para ambos brazos. La comparación del resultado compuesto cumple los criterios de no inferioridad incluso con un margen de equivalencia del 0 por ciento ( $P$  de un lado = 0,04). Con un margen de equivalencia de 10 por ciento, las probabilidades de que rATG no sea peor que basiliximab para el riesgo a 10 años del punto final compuesto son > 99 por ciento.<sup>4</sup>

Christian LT *et al* realizaron un estudio descriptivo en el Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch” en Cuba desde enero 2014 hasta mayo 2015, con el objetivo de describir los resultados del uso de la terapia inductora con timoglobulina o con basiliximab en 51 pacientes trasplantados de donante vivo o cadavérico.<sup>5</sup>

Se tomaron en cuenta los niveles de creatinina durante los meses primero, tercero y sexto después del trasplante. La tasa de ingreso por infecciones fue de 30 por ciento, de rechazo del injerto de 20,6 por ciento, se supervivencia del injerto de 84,3 por ciento y la supervivencia de pacientes de 96,1 por ciento. Los resultados fueron comparables en ambos tipos de inducción.<sup>5</sup>

Lucía Vega R. *et al* en el Instituto Mexicano de del Seguro Social en México en el 2017, realizaron una búsqueda sistemática bajo los términos *thymoglobulin, induction, kidney trasplantation, rATG, México*, con el fin de revisar la experiencia mexicana con el uso de terapia de inducción con timoglobulina en trasplante renal.<sup>6</sup>

Se identificaron cinco trabajos originales y 14 resúmenes. Dos trabajos y un resumen relacionados con el uso de timoglobulina como inducción de trasplante renal de donador fallecido, dos manuscritos relacionados con estudios en pacientes de alto riesgo inmunológico y un trabajo y siete resúmenes de la comparación contra inhibidores de IL2.

Los resultados arrojaron eficacia y seguridad similares a los de la literatura. El análisis sugiere que el uso de timoglobulina en inducción es limitado pero eficaz y seguro.<sup>6</sup>

Por otro lado, Héctor F. Noyola *et al* en el Hospital central militar en el DF México valoró la eficacia de la terapia de inducción con basiliximab de forma protocolizada en pacientes trasplantados de riñón en un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y unicéntrico desde enero de 1999 y diciembre de 2010.<sup>7</sup>

De 496 pacientes trasplantados de riñón en un periodo de 12 años, 278 recibieron terapia de inducción con basiliximab (56%); 129 sujetos, con daclizumab (26%); cuatro, con timoglobulina (0.8 %), y hubo 85 individuos sin inducción (17.2%). Las personas con basiliximab presentaron 6.8 por ciento de rechazo agudo, 5.3 por ciento de rechazo crónico y 5 por ciento de mortalidad.

La terapia de inducción con basiliximab reduce significativamente la proporción de los pacientes que experimentaron rechazo agudo durante el primer año, por lo que es un procedimiento eficaz y seguro con tasas de rechazo similares a las reportadas en la literatura.<sup>7</sup>

En un estudio retrospectivo observacional realizado por Sanmya Rodrigues *et al* en el departamento de anestesiología de la escuela de medicina de la Universidad Federal de Sao Paulo en Brasil en el 2017, obtuvieron información sobre la frecuencia de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal en una unidad de cuidados intensivos en los que se sospechaba esta complicación e identificar factores predisponentes y su posible impacto en el resultado clínico. Se tomaron pacientes de trasplante de riñón mayores de 18 años que hayan sido hospitalizados por cualquier motivo en una unidad de cuidados intensivos con al menos una colección de muestras para evaluar la presencia de antigenemia o citomegalovirus mediante la reacción en cadena de la polimerasa durante la hospitalización. La enfermedad del citomegalovirus se definió como antigenemia positiva o reacción en cadena de la polimerasa por encima de 500 copias / ml en presencia de síntomas y en el entorno clínico apropiado, según lo juzgado por el médico responsable.

Se incluyeron 99 pacientes (edad:  $53.4 \pm 12.8$  años, 71.6% hombres). La enfermedad por citomegalovirus se diagnosticó en 39 pacientes (39,4%). Los síntomas respiratorios (51%), empeoramiento clínico inespecífico (20%) o síntomas gastrointestinales (14%) fueron las principales razones para la recolección de exámenes. El tiempo de trasplante fue menor en aquellos con enfermedad por citomegalovirus que en aquellos sin este diagnóstico (6,5 meses y 31,2 meses,  $p = 0,001$ ), junto con la terapia de pulso en los últimos 6 meses (41% y 16,9%,  $p = 0,008$ ) y uso previo de timoglobulina en el último año (35.9% y 6.8%,  $p < 0.001$ ). En el modelo de regresión logística, solo el tiempo de trasplante y el uso de timoglobulina se asociaron con una mayor frecuencia de citomegalovirus. No hubo diferencias en la evolución clínica entre los pacientes con y sin enfermedad por citomegalovirus.<sup>22</sup>

Luis A. Caicedo *et al* en la Fundación Valle de Lili en Colombia en el 2016, presentó un análisis estadístico descriptivo sobre la experiencia de los trasplantes renales con HLA idéntico de donante vivo y cadavérico que se han realizado en dicha fundación 1995 hasta 2014.

Se practicaron 29 trasplantes renales con HLA idénticos. La mayoría fueron en hombres de raza mestiza y lo más frecuente fue una etiología desconocida de la enfermedad renal terminal. Dos pacientes presentaron rechazo agudo, y la supervivencia de los injertos a 1, 5, 10 y 15 años, fue de (100%, 93,7 %, 75 % y 75 %), respectivamente; la supervivencia de los pacientes a los uno, cinco, diez y quince años, fue de (100%, 93,7 %, 84,3 % y 84,3 %), respectivamente.<sup>23</sup>

- Referencias Nacionales.

Gerlic Camarena *et al*, realizó un estudio donde se evaluaron 22 Pacientes que fueron sometidos a cirugía de trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo agosto 2017- enero 2018 en Santo Domingo del 2018. Se determinaron los niveles la hormona paratiroides pre y post trasplante renal.

En cuanto a la paratohormona, un 31.8 por ciento presentaron valores comprendidos entre 301 y 600 pg/ml previo al trasplante renal; frente a un 59.1 por ciento que tuvieron valores comprendidos entre 66-300 pg/ml luego de ser sometidos a trasplante.<sup>24</sup>

## I.2. Justificación

La ciencia de los trasplantes es una rama compleja que incorpora el comportamiento del sistema inmunológico. El reconocimiento del órgano injertado y el consecuente rechazo es uno de los principales problemas que afronta esta disciplina. Esto tiene como consecuencia la posibilidad de que se pierda el riñón o de que la terapia para combatir el rechazo lleve a complicaciones infecciosas a menudo graves.

El rechazo agudo es la causa más frecuente de falla temprana del trasplante. El rechazo se origina en una serie de sucesos en virtud de los cuales el injerto es reconocido como un órgano extraño. En este proceso están involucradas respuestas inmunes locales y sistémicas en las cuales participan linfocitos T CD4+ y CD8+.

La importancia de la terapia de inducción inmunosupresora radica en la administración de determinados agentes inmunosupresores al inicio del trasplante y durante un breve periodo de tiempo para controlar la respuesta inmune inicial frente al injerto y luego superponer su acción con los fármacos xenobióticos. Este principio produce que sean indispensables en la terapia post trasplante, pero sus efectos adversos producen inconvenientes entre la potencia y efectividad de los fármacos utilizados.

Diferenciar la evolución de los pacientes sometidos a los distintos regímenes de inducción inmunosupresora, estableciendo una relación entre potencia y eficacia frente al tiempo de hospitalización post quirúrgico y la tasa de infecciones, ayudaría a conocer mejor la relación costo beneficio de los más recientes fármacos biológicos utilizados mundialmente como alternativas de terapia de inducción inmunosupresora en nuestro país. Sin mencionar que el estudio podrá brindar información acerca de los avances en la práctica de trasplante renal y su rápida evolución en los últimos años en la República Dominicana.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante de riñón es reconocido como el mayor avance de la medicina moderna en brindar años con alta calidad de vida a pacientes con falla renal irreversible (insuficiencia renal crónica terminal, IRC terminal) en todo el mundo. Una opción de tratamiento experimental, riesgosa y muy limitada cincuenta años atrás, hoy es una práctica clínica rutinaria en más de 80 países. Práctica limitada a pocos individuos en un pequeño número de centros académicos líderes en países con ingreso económico alto, es un procedimiento de rutina que transforma vidas en la mayor parte de los países con ingreso económico medio y alto, pero puede hacer mucho más.

Se reconoce ampliamente que el primer trasplante de órganos exitoso fue el de riñón, realizado entre gemelos idénticos en la ciudad de Boston (EE.UU.), el 23 de diciembre de 1954, lo cual anunció el inicio de una nueva era para los pacientes con IRC terminal.<sup>11</sup>

El objetivo de la terapia de inducción es depletar o modular la respuesta de las células T al momento de la presentación del antígeno. La terapia de inducción tiene como intención mejorar la efectividad de la inmunosupresión por medio de la reducción del rechazo agudo, permitiendo una reducción de alguno de los componentes del régimen de inmunosupresión, sean los inhibidores de la calcineurina (ICN) o los esteroides. Los agentes depletadores de linfocitos son la globulina antitimocito (ATG), la globulina antilinfocito (ALG) y el monomurab CD-3. Los IL2-RA disponibles (basiliximab y daclizumab) se unen al antígeno CD-25 (receptor cadena  $\alpha$  de interleucina-2) en la superficie de los linfocitos T activados, inhibiendo competitivamente la activación de linfocitos mediada por interleucina-2.<sup>12</sup>

La inmunosupresión es la clave en el éxito del trasplante renal. Tiene como objetivo evitar el rechazo del injerto y es un factor esencial en la evolución del injerto y del paciente. Los niños se benefician de los avances terapéuticos de los últimos años en la misma medida que los adultos, pero sin las ventajas y la seguridad que lo hacen los pacientes de mayor edad. Las dosis aplicadas de prednisona al mes y al año y la dosis acumulativa influyen significativamente en la aparición de complicaciones óseas y

articulares, cataratas e hipertensión en receptores adultos: esta asociación resulta menos evidente en niños, posiblemente por el escaso número de pacientes.

Diversas estrategias pueden emplearse para minimizar dichos efectos adversos: empleo de esteroides con menos efectos secundarios, disminución de las dosis diarias, esteroides en días alternos, retirada de los mismos de forma precoz o tardía y recientemente protocolos inmunosupresores sin esteroides.

La aparición de nuevos inmunosupresores ha contribuido a la disminución de los episodios de rechazo agudo, la probabilidad de un primer episodio de rechazo agudo ha disminuido del 56.8 por ciento en receptores de donante vivo y el 69.9 por ciento en receptores de donante cadáver.

La ciclosporina utilizada desde la década de los 80, supuso una impresionante mejoría en la supervivencia inicial del injerto, mantenida y reforzada posteriormente por la aparición de nuevos inmunosupresores. La ciclosporina y el tacrolimus, diferentes en composición y estructura, coinciden en su mecanismo inmunosupresor al interferir en la producción y liberación de IL-2 y comparten asimismo el principal efecto secundario que es la nefrotoxicidad. En los últimos años crece el uso de tacrolimus frente a ciclosporina en los programas pediátricos, fundamentalmente por la carencia de los efectos antiestéticos en el caso del primero, tan importantes en el cumplimiento de la medicación y en la percepción de la calidad de vida del niño. En los escasos estudios comparativos en niños se confirma, como en adultos, la menor incidencia de episodios de rechazo agudo en el grupo de tacrolimus y en estudios recientes presentan mejor función renal los pacientes pediátricos con tacrolimus frente a ciclosporina al año de evolución.

Tras la revisión y análisis de varios estudios se ha observado los distintos niveles de efectividad de los medicamentos inmunosupresores en evitar el rechazo agudo del injerto, en sus variadas tasas de infección según el medicamento. Lo cual genera el interés de saber la efectividad de las distintas terapias de inducción.

Esto genera la siguiente pregunta:

¿Cuál es el comportamiento, evolución y efectividad de los diferentes regímenes de terapia de inducción inmunosupresora utilizados en los pacientes post trasplante renal en el Hospital General De La Plaza De La Salud, Noviembre, 2018-Julio, 2019?



### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General

1. Comparar el comportamiento, evolución y efectividad de los diferentes regímenes de terapia de inducción inmunosupresora utilizados en los pacientes post trasplante renal en el Hospital General De La Plaza De La Salud, Noviembre 2018-Julio 2019.

#### III.2. Específicos:

1. Describir las variables demográficas (edad, sexo) de los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras post trasplante de riñón.
2. Identificar los tipos de donantes que más son utilizados en el programa de trasplante.
3. Determinar el comportamiento de cada terapia de inducción inmunosupresora en poblaciones inmunosusceptibles.
4. Identificar la frecuencia de infecciones oportunistas del injerto que se presentan en los pacientes.
5. Determinar tasa de rechazo agudo confirmado por biopsia.
6. Identificar tiempo de hospitalización post quirúrgico.
7. Comparar la efectividad de las terapias inmunosupresoras según la compatibilidad HLA de los pacientes.

## **IV. MARCO TEÓRICO**

### IV.1. Trasplante renal

#### IV.1.1. Historia

El trasplante renal es uno de los grandes avances de la medicina moderna y ha sido calificado como “el milagro del siglo XX”. Su comienzo clínico se produce en la década de los 50 de la pasada centuria precedido de experiencias en animales y en humanos que ya anunciaban la posibilidad de utilizar esta terapéutica en enfermos con insuficiencia renal terminal que precisaban la diálisis para mantenerse con vida. A esta primera época pertenecen los experimentos de Emerich Ullmann y Decastello, quienes hicieron los primeros trasplantes entre perros (Viena, 1902), Mathieu Jaboulay y Alexis Carrel, con xenotrasplantes entre animales (Lyon, 1906) y posteriormente con el hombre y los de Serge Voronoy, quien realizó el primer alotrasplante en humanos colocando el riñón de un cadáver en el muslo del paciente (Kiev, 1933).

En 1947 Jean Hamburger había publicado un artículo donde planteaba el modo de acción para lograr un trasplante renal con éxito y posteriormente se pudo comprobar todo lo que había anunciado. Efectivamente, en la Navidad de 1952, el grupo de París (Michon-Hamburger) realizó el primer trasplante de madre a hijo, que funcionó durante 22 días demostrando cómo el parentesco genético podía favorecer la tolerancia al injerto y, por tanto, su supervivencia.

Con la idea asentada del beneficio de una posible tolerancia inmunológica entre donante y receptor, exactamente dos años más tarde (1954), los Drs. Hartwell Harrison y Joseph Murray hicieron en Boston el primer trasplante entre gemelos univitelinos. El Prof. Merrill fue el nefrólogo del caso y supuso todo un éxito, por lo que le siguieron otros 22 trasplantes de las mismas características.

Los intentos de trasplante efectuados con riñones de cadáver, en los que destacaron David Hume en EE.UU. y Roy Calne en Gran Bretaña, seguían ofreciendo unos resultados decepcionantes por culpa del rechazo y generaban una abierta hostilidad en el entorno, sólo superada por la decisión y valentía de estos cirujanos. Los primeros intentos de inmunosupresión se hicieron con irradiación corporal total del receptor con cobalto y, a veces, del bazo y del injerto.

Surgió entonces, en la segunda parte de la década de los 50, el descubrimiento de la 6-mercaptopurina, que después sería sustituida por su derivado imidazólico, la azatioprina. Esta droga, asociada a los esteroides, se utilizó como tratamiento inmunosupresor de rutina a principios de la década los 60. En 1966 se incorporó al arsenal terapéutico la globulina antilinfocito (ALG).

En relación al estudio de la identidad entre donante y receptor, Jean Dausset (París) describió en 1958 el primer antígeno leucocitario del sistema MHC (*Mayor Histocompatibility Complex*) en el ratón. Este sistema antigénico, correspondería al sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) de los humanos, que continúa siendo clave en los resultados del trasplante y fue reconocido internacionalmente gracias al impulso recibido por los trabajos de Paul I. Terasaki en Los Ángeles. 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 la detección de anticuerpos preformados en el receptor contra antígenos del sistema HLA en los leucocitos del donante son análisis obligados en los protocolos de trasplante actuales.

A mediados de la década de los 60 se hicieron los primeros homotrasplantes con éxito en España. El pionero fue, 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 esta 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 se consolidó el trasplante, como se evidenció en la colección de datos de los Registros (nacionales, impulsados por Sociedades Científicas, o transnacionales, como el que dirige Gerhard Opelz desde la Universidad de Heidelberg), gracias al perfeccionamiento de la tipificación HLA, la aceptación generalizada de la muerte cerebral y su reconocimiento legal (con el progreso de las técnicas de reanimación y los cuidados intensivos), 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.

En el momento presente existen nuevos medicamentos para la prevención y el tratamiento del rechazo agudo y crónico, como anticuerpos mono y policlonales, tacrolimus, micofenolato mofetil o rapamicina, que son muy efectivos y mejor tolerados que los anteriores. Permiten personalizar el tratamiento, disminuir las complicaciones y mejorar así los resultados de una terapia que hoy se practica de rutina en todos los grandes hospitales.<sup>14</sup>

#### IV.1.2. Anatomía renal

El riñón tiene la forma de una semilla de haba, cuyo hilio está orientado medialmente. Su consistencia es firme y su coloración en el ser vivo, rojo-violácea. En él se describen dos caras, dos bordes y dos extremidades.

La cara anterior es lisa, algo abollonada, convexa en el sentido vertical y transversal. Está ubicada en dirección anterolateral.

La cara posterior es casi plana.

El borde lateral, convexo, reúne a las dos caras en una curva regular.

El borde medial, cóncavo, está interrumpido por el hilio del riñón, limitado por dos salientes, superior e inferior, que se corresponden a las extremidades superior e inferior del órgano; por su borde anterior, oblicuo abajo y en sentido medial; y un borde posterior, oblicuo abajo y lateralmente. Entre esos bordes se encuentra el seno renal: excavación romboidal limitada por el parénquima renal, ocupada por las vías excretoras, los elementos vasculonerviosos de la raíz y el tejido adiposo.

La extremidad superior es ancha, redondeada, algo inclinada en sentido medial.

La extremidad inferior es más alargada y más vertical. Cada riñón mide de 10 a 12 cm de alto, 5 a 8 cm de ancho y 3 a 5 cm de espesor, en el adulto. El peso es de 170 g término medio. El volumen de ambos riñones es sensiblemente igual.

El parénquima renal presenta, desde la superficie hasta la profundidad:

- Corteza renal: su ubicación es más superficial y de color más claro; en ella se concentran los corpúsculos renales y los túbulos contorneados. Se encuentra cubierta por la capsula fibrosa. Tiene un espesor de 6 mm, aproximadamente.

- Columnas renales [de Bertin]: son prolongaciones profundas del tejido que constituye la corteza renal. Estas prolongaciones forman territorios alargados entre las pirámides renales, y se extienden hasta el seno renal.
- Medula renal: es más oscura y más profunda que la corteza renal. La medula renal conforma las pirámides renales [de Malpighi], de forma aproximadamente cónica, con la base orientada hacia la corteza y el vértice, hacia el seno renal. Las pirámides renales están separadas entre sí por las columnas renales. Los vértices redondeados de las pirámides protruyen en el seno renal constituyendo las papilas renales.

En general, existe una arteria renal para cada riñón, procedente de la aorta abdominal.

#### Irrigación del riñón:

La arteria renal derecha se origina de la cara derecha de la aorta abdominal a nivel de la 1ª vértebra lumbar, algo por debajo del origen de la arteria mesentérica superior. Pasa por detrás de la vena cava inferior y en general se sitúa por detrás de la vena renal derecha. Rodeada por un rico plexo nervioso, proporciona sus ramas terminales algo antes de llegar al hilio del riñón.

La arteria renal izquierda es tan voluminosa como la derecha, pero algo más corta. Se origina en la cara izquierda de la aorta abdominal y su trayecto es, como a la derecha, oblicuo hacia abajo, atrás y lateralmente. Se ubica por delante de la columna lumbar, del pilar del diafragma y del músculo psoas mayor; por delante se relaciona con la vena renal izquierda y el cuerpo del páncreas.

#### Drenaje venoso del riñón:

El sistema venoso renal se origina en la zona subcapsular de la corteza, a través de las venas estrelladas, de disposición radiada paralela a la superficie renal. Estas venas estrelladas drenan en las venas corticales radiadas o interlobulillares de dirección perpendicular a la capsula fibrosa del riñón.

La vena renal derecha es corta, prearterial, de dirección transversal. Termina en el lado derecho de la vena cava inferior.

La vena renal izquierda es más larga, puesto que debe franquear la línea mediana para alcanzar a la vena cava inferior. Pasa por delante de la aorta abdominal y debajo de la arteria mesentérica superior. Recibe a las venas izquierdas: suprarrenal y ovárica, en la mujer, o testicular, en el hombre.

#### Inervación del riñón

Los riñones disponen de una inervación muy abundante que proviene de los ganglios aorticorenales, de los ganglios renales, del plexo renal, de los nervios espláncnicos mayor y menor, del plexo renal, del ganglio mesentérico superior y, a veces del tronco simpático lumbar.<sup>15</sup>

#### IV.1.3. Fisiología renal

Las unidades funcionales del riñón son las nefronas. Cada riñón contiene aproximadamente 1 millón de nefronas. Cada una de ellas consta de un glomérulo y de un túbulo renal. El glomérulo es una red de capilares glomerulares que nace de una arteriola aferente. Los capilares glomerulares están rodeados por la capsula o espacio de Bowman, continua con la primera porción de la nefrona. La sangre es ultrafiltrada a través de los capilares glomerulares hacia el espacio de Bowman, el primer paso en la formación de la orina. El resto de la nefrona es una estructura tubular revestida de células epiteliales que actúan en las funciones de reabsorción y secreción.

Hay dos tipos de nefronas: las corticales superficiales y las yuxtamedulares, que se diferencian por la localización de los glomérulos. Las nefronas corticales superficiales tienen los glomérulos en la corteza externa. Estas nefronas tienen asas de Henle relativamente cortas, que descienden solo a la medula externa. Las nefronas yuxtamedulares tienen los glomérulos cerca del borde corticomedular; estos glomérulos son mayores que los de las nefronas corticales superficiales y, en consecuencia, sus tasas de filtración glomerular son mayores. Las nefronas yuxtamedulares se caracterizan por unas asas de Henle largas que descienden profundamente a la medula interna y la papila y son esenciales en la concentración de la orina.

### Aclaramiento renal:

El aclaramiento renal es un concepto general que describe la velocidad a la que se eliminan las sustancias del plasma. Por tanto, el termino aclaramiento corporal total significa la velocidad total de eliminación de una sustancia en todos los órganos; aclaramiento hepático significa la velocidad de eliminación por el hígado y aclaramiento renal significa la velocidad de eliminación por los riñones.

Puede calcularse el aclaramiento renal de cualquier sustancia y su control renal, el aclaramiento puede oscilar entre 0 y más de 600 ml/min. Por ejemplo, el aclaramiento renal de la albumina es de aproximadamente 0 porque, en general, la albumina no es filtrada a través de los capilares glomerulares. El aclaramiento renal de la glucosa también es 0, aunque por una razón diferente: la glucosa es filtrada y luego es completamente reabsorbida hacia el torrente circulatorio. Otras sustancias como sodio, urea, fosfato y cloro tienen aclaramientos mayores de 0 porque son filtradas y reabsorbidas en parte.

### Generalidades del filtrado glomerular:

La filtración glomerular es el primer paso en la formación de orina. A medida que entra sangre renal a los capilares glomerulares, una parte de la misma es filtrada hacia el espacio de Bowman, la primera parte de la nefrona. El líquido filtrado es similar al líquido intersticial y se llama ultrafiltrado. Dicho líquido contiene agua y todos los pequeños solutos de la sangre, pero no contiene proteínas ni elementos formes.

La membrana luminal de las células epiteliales está en contacto con el líquido tubular y contiene el cotransportador de sodio-glucosa. La membrana peritubular o la membrana basolateral de las células da a la sangre capilar peritubular y contiene la sodio-potasio ATPasa y el transportador facilitado de glucosa.

### Reabsorción y secreción tubular:

El líquido tubular que sale del túbulo proximal inicial difiere significativamente del filtrado glomerular original. Toda la glucosa y los aminoácidos filtrados y la mayor parte del bicarbonato filtrado se han reabsorbido. Por tanto, el líquido que entra en el túbulo proximal final no tiene glucosa ni aminoácidos y tiene poco bicarbonato. Además, este líquido tiene una alta concentración de cloro, aunque quizá por qué no se evidencie de

manera inmediata. La concentración de cloro es elevada porque el bicarbonato se ha reabsorbido con preferencia en el túbulo proximal inicial, dejando el cloro en el líquido tubular. Dado que el agua se reabsorbe isosmóticamente con el soluto, la concentración de cloro en el líquido tubular aumenta y es mayor que la concentración de cloro en el filtrado glomerular y la sangre.

Las ramas delgadas descendente y ascendente del asa de Henle se caracterizan principalmente por su alta permeabilidad a los solutos pequeños y al agua. La rama descendente delgada es permeable al agua y a pequeños solutos como cloruro de sodio y urea. En la multiplicación por contracorriente, el agua sale de la rama descendente delgada, los solutos van hacia su interior y el líquido tubular se vuelve progresivamente hiperosmótico a medida que fluye por la rama descendente. La rama ascendente delgada también es permeable al cloruro de sodio, pero impermeable al agua. Durante la multiplicación por contracorriente, el soluto sale de la rama ascendente delgada sin agua acompañante y el líquido tubular se vuelve progresivamente hiposmótico a medida que fluye por la rama ascendente.

A diferencia de las ramas delgadas, que solo tienen propiedades de permeabilidad pasiva, la rama ascendente gruesa reabsorbe una cantidad significativa de sodio mediante un mecanismo activo. Normalmente, la rama ascendente gruesa reabsorbe alrededor del 25 por ciento del sodio filtrado. El mecanismo de reabsorción es dependiente de la carga. Dependiente de la carga significa que, a más sodio liberado a la rama ascendente gruesa, más se reabsorbe. Esta propiedad de dependencia de la carga explica que la inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal produzca aumentos en la excreción de sodio inferiores a los esperados. La membrana luminal contiene un cotransportador de sodio-potasio-2cloro. La energía para el cotransportador procede del ya conocido gradiente de sodio, mantenido por la sodio-potasio ATPasa en las membranas basolaterales.

El túbulo distal y el túbulo colector forman la nefrona terminal y juntos reabsorben alrededor del 8 por ciento del sodio filtrado. Igual que la rama ascendente gruesa, la reabsorción en la nefrona terminal depende de la carga, con una capacidad considerable para reabsorber el sodio extra que puede liberarse del túbulo proximal.



El túbulo distal inicial reabsorbe el 5 por ciento del sodio filtrado. A nivel celular, el mecanismo es un cotransportador de sodio-cloro en la membrana luminal, cuya energía deriva del gradiente de sodio. Hay una reabsorción neta de sodio y cloro en el túbulo distal inicial que se explica a continuación: los dos iones entran en la célula con el cotransportador de sodio-cloro; el sodio es bombeado después al exterior de la célula, a la sangre, por la sodio-potasio ATPasa y el cloro sale de la célula por los canales de cloro en la membrana basolateral.

Al igual que la rama ascendente gruesa, el túbulo distal inicial es impermeable al agua. Por tanto, reabsorbe soluto, pero deja el agua atrás, que luego es diluida por el líquido tubular. Por esta razón, el túbulo distal inicial se llama segmento diluyente cortical.

Anatómica y funcionalmente, el túbulo distal final y el túbulo colector son similares y pueden explicarse juntos. Hay dos tipos de celular principales intercalados entre estos segmentos: las células principales y las células alfa-intercaladas. Las células principales intervienen en la reabsorción de sodio, la secreción de potasio y la reabsorción de agua; las células alfa-intercaladas intervienen en la reabsorción de potasio y la secreción de hidrogeno.

El túbulo distal final y el túbulo colector reabsorben solo el 3 por ciento del sodio filtrado. Cuantitativamente, esta cantidad es pequeña en comparación con las cantidades reabsorbidas en el túbulo proximal, la rama ascendente gruesa e incluso el túbulo distal inicial. Sin embargo, el túbulo distal final y el túbulo colector son los últimos segmentos de la nefrona que influyen en la cantidad de sodio que debe excretarse.

La reabsorción de agua por el túbulo distal final y el túbulo colector es variable. La permeabilidad al agua de las células principales está controlada por la ADH, segregada por el lóbulo posterior de la hipófisis según la necesidad corporal de agua. Cuando las concentraciones de ADH son bajas o ausentes, la permeabilidad al agua de las células principales es baja y se reabsorbe poco o nada de agua junto con el cloruro de sodio. Cuando las concentraciones de ADH son elevadas, la permeabilidad al agua de las células principales es alta y el agua se reabsorbe con cloruro de sodio.<sup>16</sup>

#### IV.1.4. Fisiopatología

A diferencia de la insuficiencia renal aguda, la insuficiencia renal crónica representa la destrucción progresiva e irreversible de las estructuras renales. Hace tan poco tiempo como en 1965 muchos pacientes con insuficiencia renal crónica progresaban hasta los estadios finales de la enfermedad y luego morían. La mortalidad elevada se asociaba con las limitaciones del tratamiento de la nefropatía y con el costo enorme del tratamiento que se efectuaba en ese momento.

La insuficiencia renal crónica puede deberse a varios trastornos que producen la pérdida permanente de las nefronas, como diabetes, hipertensión, glomérulonefritis y enfermedad poliquística renal. La nefropatía diabética es la causa más importante de insuficiencia renal en los Estados Unidos.

Cualquiera que sea la causa, la insuficiencia renal crónica se asocia con pérdida de las células renales y con deterioro progresivo de la filtración glomerular, de la capacidad de reabsorción tubular y de las funciones endocrinas de los riñones.

La insuficiencia renal crónica representa el resultado final de enfermedades que disminuyen la función renal en forma notable debido a la destrucción de las nefronas y al descenso acentuado de la velocidad de filtración glomerular (VFG).

Gracias a la gran capacidad de adaptación de los riñones, los signos de insuficiencia renal no aparecen hasta que se destruyó el 50 por ciento o más del tejido renal funcionante. Una vez superado este porcentaje comienzan a aparecer los signos de falla renal. Es decir, la insuficiencia renal progresa a falla renal, con una VFG menor del 20 por ciento del valor normal o cuando es necesaria una terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante).

##### Manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones de la insuficiencia renal crónica representan la incapacidad de los riñones de desempeñar sus funciones normales, como la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, el control de la presión arterial a través del volumen de líquido y del sistema renina-angiotensina. La eliminación de los desechos nitrogenados y de otros productos de desecho, el control del recuento de glóbulos rojos a través de la síntesis

de eritropoyetina y el control de la síntesis de hormona paratiroidea y de la función esquelética a través de la eliminación de fosfato y de la activación de la vitamina D.

Se considera que la VFG es la mejor medida para determinar la función global del riñón. El nivel normal de la VFG varía de acuerdo con la edad, el sexo y el tamaño del cuerpo. La VFG normal en los adultos sanos es de alrededor de 120 a 130 ml/minuto (1,73 ml/minuto por  $\text{mm}^2$ ). La reserva renal disminuye cuando la VFG se reduce hasta alrededor de un 50 por ciento del valor normal. En este punto los niveles séricos de urea y creatinina todavía son normales y no se evidencian síntomas de alteración de función renal. La existencia de este periodo fue confirmada en muchos pacientes que sobreviven toda la vida con un solo riñón. Debido a esta disminución de la reserva, el riesgo de azoemia aumenta con cada agravio renal adicional, como los provocados por los fármacos nefrotóxicos.

Falla renal y nefropatía terminal:

La nefropatía terminal se produce cuando la VFG disminuye por debajo del 5 por ciento del valor normal. Los hallazgos histológicos asociados con la nefropatía terminal implican la disminución de los capilares renales y la formación de cicatrices en los túbulos. La masa renal suele estar disminuida. En esta fase final de la insuficiencia renal es necesario efectuar el tratamiento con diálisis o trasplante para que el paciente sobreviva.

Las manifestaciones de la insuficiencia renal crónica son: acumulación aguda de desechos nitrogenados, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y del estado ácido-base, trastornos de los minerales y de los músculos esqueléticos, anemia y trastornos de la coagulación, hipertensión y alteraciones de la función cardiovascular, trastornos gastrointestinales, complicaciones neurológicas, trastornos de la integridad de la piel y alteraciones inmunitarias. En la actualidad cuatro grupos de pacientes componen toda la población con falla renal crónica: los individuos con insuficiencia renal crónica, los que tienen insuficiencia renal y están tratados con hemodiálisis, los tratados con diálisis peritoneal y los receptores de trasplantes renales. Las manifestaciones de la insuficiencia renal dependen en gran medida del grado de función renal remanente, de

la presencia de enfermedades coexistentes y del tipo de terapia de reemplazo renal que recibe el paciente.

La acumulación de desechos nitrogenados es un signo temprano de la insuficiencia renal y suele producirse antes que se evidencien otros síntomas. La urea es uno de los primeros desechos nitrogenados que se acumula en la sangre y su nivel aumenta en forma constante a medida que la insuficiencia renal progresa.

La concentración plasmática normal de urea es de alrededor de 20 mg/dl. En la insuficiencia renal, este nivel puede aumentar hasta valores tan altos como 800 mg/dl. La creatinina, un producto derivado del metabolismo muscular, se filtra con libertad en el glomérulo y no se reabsorbe en los túbulos renales. La creatinina es producida a una velocidad relativamente constante y toda la creatinina filtrada en el glomérulo se pierde con la orina en lugar de ser reabsorbida y retornar a la sangre. Por ende, se puede emplear el nivel sérico de creatinina como medida indirecta para determinar la VFG y la extensión de la lesión renal presente en la insuficiencia renal.

El término uremia, cuyo significado literal es «orina en la sangre», se emplea para describir las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal. Los síntomas de uremia son escasos hasta que se destruyen dos terceras partes nefronas. La uremia difiere de la azoemia, que implica acumulación de desechos nitrogenados en la sangre y puede desarrollarse sin síntomas. El estado urémico implica la presencia de signos y síntomas de alteraciones de las funciones reguladoras (hipertensión, anemia, osteodistrofia) y efectos de la uremia sobre las funciones corporales (encefalopatía urémica, neuropatía periférica, prurito). En esta fase casi todos los órganos y las estructuras corporales están comprometidos. Los síntomas que indican el establecimiento de la uremia suelen ser sutiles. Los síntomas más graves son debilidad extrema, vómitos frecuentes, letargo y confusión. Si no se trata, el paciente entra en estado de coma y muere.

Desequilibrios hidroelectrolíticos, balance de sodio, potasio y equilibrio hídrico:

Los riñones regulan el volumen de líquido extracelular por medio de la eliminación o conservación del sodio y del agua. La insuficiencia renal crónica puede producir deshidratación o sobrecarga hídrica de acuerdo con la enfermedad subyacente a la nefropatía. Además de la regulación del volumen de líquidos, también disminuye la

capacidad renal de concentrar la orina. En la insuficiencia renal, la densidad específica de la orina permanece constante (entre 1,008 y 1,012) y varía poco entre una micción y otra. Con frecuencia el paciente presenta nocturia y poliuria. Cuando la función renal declina en forma adicional, disminuye la capacidad de regular la excreción de sodio.

En condiciones normales los riñones toleran grandes variaciones en el consumo de sodio y pueden mantener sus niveles séricos dentro de los límites normales. En la insuficiencia renal crónica, los riñones pierden la capacidad de regular esa excreción.

Alrededor del 90 por ciento de la excreción de potasio tiene lugar a través de los riñones. En la insuficiencia renal aumenta la excreción de potasio en cada nefrona a medida que los riñones se adaptan a la disminución de la VFG, como consecuencia no suele desarrollarse hipopotasemia hasta que la función renal se compromete de forma grave.

Estado ácido-base:

En condiciones normales los riñones regulan el pH de la sangre por medio de la eliminación de los iones hidrógeno producidos por los procesos metabólicos y de la regeneración de bicarbonato. Esto se logra mediante la secreción de iones de hidrógeno, la reabsorción de sodio y de bicarbonato y la producción de amoníaco, que actúa como «buffer» (tampón) de los ácidos titulables. Cuando la función renal disminuye estos mecanismos se alteran y se produce acidosis metabólica. En la insuficiencia renal crónica, la acidosis parece estabilizarse a medida que la enfermedad progresa, es probable que como consecuencia de la gran capacidad amortiguadora del hueso. Sin embargo, se cree que esta acción amortiguadora aumenta la resorción de hueso y contribuye a la aparición de los trastornos esqueléticos asociados con la insuficiencia renal crónica.

Trastornos de los minerales y de los huesos:

En un proceso inicial de la evolución de la insuficiencia renal crónica se producen anomalías del metabolismo del calcio, el fósforo y la vitamina D. La regulación de los niveles séricos de fósforo requiere la excreción urinaria diaria de la misma cantidad que ingreso con la dieta. Cuando la función se deteriora, se altera la excreción de fósforo y, como resultado, los niveles séricos de fósforo aumentan. Al mismo tiempo, los niveles

séricos de calcio disminuyen dado que están sujetos a una regulación inversa en relación con la de los niveles séricos de fosfato. Luego, la reducción de los niveles séricos de calcio estimula la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que determina el aumento de la resorción de calcio en los huesos. La mayoría de los pacientes con nefropatía terminal desarrollan hiperparatiroidismo secundario que se debe a la estimulación crónica de las glándulas paratiroideas.

La insuficiencia renal también compromete la síntesis de la vitamina D. Los riñones regulan la actividad de la vitamina D por medio de la conversión de la forma inactiva de la vitamina D [25(OH) vitamina D<sub>3</sub>] en su forma activa (1,25-OH<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>). La disminución de los niveles de vitamina D activa conduce a un incremento de los niveles de PTH. La vitamina D también regula la diferenciación de los osteoblastos y de esta manera determina la formación de matriz ósea y la mineralización.

Trastornos hematológicos:

La anemia crónica es la alteración hematológica más importante que se asocia a insuficiencia renal. La anemia recién se desarrolla cuando la VFG disminuye por debajo de 40 ml/minuto y se detecta en la mayoría de los pacientes con nefropatía terminal. Los nefrólogos definen una anemia como significativa desde el punto de vista clínico cuando el nivel de hemoglobina disminuye por debajo de 10 mg/dl y el hematocrito es menor de 30 por ciento en ausencia de tratamiento con eritropoyetina.

Cuando no se trata, la anemia produce o contribuye al desarrollo de debilidad, cansancio, depresión, insomnio y disminución de la función cognitiva. Además, ha surgido una preocupación creciente en torno de los efectos fisiológicos de la anemia sobre la función cardiovascular. La anemia asociada con la insuficiencia renal produce disminución de la viscosidad de la sangre y un aumento compensador de la frecuencia cardíaca.<sup>17</sup>

#### IV.1.5. Epidemiología

La prevalencia de (enfermedad renal crónica) ERC en tratamiento de reemplazo renal (TRR) aumentó de 119 pacientes por millón de habitantes (pmp) en 1991 a 669 pmp en 2013. Solo 7 países tienen una prevalencia por encima de la media: Panamá,

Brasil, Argentina, Uruguay, Chile, estado de Jalisco (México) y Puerto Rico, que reportaron tasas entre 663 a 1.740 pacientes pmp, respectivamente. Se evidencia un aumento de la prevalencia en todas las modalidades de TRR, siendo en hemodiálisis (HD) 442 pmp, en diálisis peritoneal (DP) 67 pmp y con trasplante renal funcionante 159 pmp. La HD continúa siendo el tratamiento de elección de la región (87%) y el 45 por ciento de los pacientes están localizados en Brasil. La DP es la terapia más prevalente solamente en El Salvador, Guatemala y Costa Rica (el 55, el 58 y el 64,2 por ciento, respectivamente). La DP muestra también una prevalencia considerable en Jalisco, México; sin embargo, la proporción de pacientes en DP en dicho estado ha disminuido considerablemente en los últimos años, dejando de ser la modalidad más frecuente (44,8%).

En los países restantes, la prevalencia de DP varía desde un 2,3 por ciento (Paraguay) hasta un 29,2 por ciento (Colombia) de los pacientes en TRR. La tasa de trasplante renal se incrementó desde 3,7 pmp en 1987 hasta 6,9 pmp en 1991 y 19,4 pmp en 2013, aunque muestra variaciones notorias a lo largo de la región, con un valor de 57,7 ppm en el estado de Jalisco, 30,8 pmp en Uruguay y 1,8 pmp en Nicaragua. Acorde con una mayor población, Brasil registró el número más alto de trasplantes renales, con 5.433 trasplantes renales. Se realizaron un total de 199 trasplantes dobles reno-pancreáticos (Brasil 120, Argentina 63, Uruguay 5, Colombia 5, Costa Rica 5 y Chile 1). El número total de trasplantes en 2013 fue 9.491, el 70,4 por ciento de ellos fueron donantes cadavéricos. La prevalencia total de TRR se correlacionó positivamente con el ingreso nacional bruto (INB,  $r = 0,89$ ;  $p < 0,001$ ) y la expectativa de vida al nacer ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,01$ ).

La diabetes sigue siendo la principal causa de enfermedad renal terminal. La incidencia de la diabetes muestra correlación con las tasas de prevalencia e incidencia de TRR ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ , y  $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ , respectivamente) y no muestra correlación con el INB y la esperanza de vida al nacer. La causa más frecuente de muerte fue cardiovascular (57%). Las infecciones y las neoplasias representaron el 13 y el 6 por ciento de las causas de la muerte, respectivamente. Hay una tasa de variación amplia de disponibilidad de nefrólogos por país, siendo de 2,1 pmp en Honduras hasta

50,8 pmp en Uruguay. En resumen, la prevalencia y la incidencia de TRR continúan en aumento. A pesar de que el trasplante renal es una modalidad factible, disponible y cada vez más utilizada para la TRR en todos los países de América Latina, su tasa de crecimiento todavía no es tan rápida como debería ser con el fin de compensar el aumento de la prevalencia de pacientes en lista de espera. La DP es todavía un método de TRR infrautilizado en la región; en particular, este hecho contrasta con la continua expansión de la HD. La diabetes y la hipertensión son las principales causas de enfermedad renal terminal con admisión a TRR; las complicaciones cardiovasculares e infecciosas siguen siendo las principales causas de muerte en los pacientes sometidos a TRR. Se observan desigualdades en la región con respecto al acceso de los pacientes a TRR y la disponibilidad de personal calificado. En respuesta a esta desigualdad, el Plan Estratégico de la OPS ha definido en 2013 y por primera vez una meta concreta relativa a la ERC: alcanzar una prevalencia de TRR como mínimo de 700 pmp en 2019. <sup>18</sup>

#### IV.1.6. Diagnóstico

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante problema de salud pública. La manifestación más avanzada de la ERC, la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y la consiguiente necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia crecientes en las últimas décadas. La visión epidemiológica de la ERC ha cambiado notablemente. Restringida inicialmente a patología de incidencia baja como las enfermedades renales clásicas, en la actualidad la ERC afecta a un porcentaje significativo de la población debido fundamentalmente a que sus causas principales residen en trastornos de alta prevalencia como el envejecimiento, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes y la enfermedad vascular.

La ERC se define como una disminución en la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o un aclaramiento de creatinina estimado  $< 60 \text{ ml/ min/1,73 m}^2$ , o como la presencia de daño renal en ambos casos de forma persistente durante al menos 3 meses. El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en



vez de por una biopsia renal por lo que el diagnóstico de ERC, ya se establezca por un FG disminuido o por marcadores de daño renal, puede realizarse sin conocimiento de la causa. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada.

El término insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), sinónimo en nuestro medio del anglosajón *end stage renal disease*, se ha utilizado fundamentalmente para referirse a la situación subsidiaria de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal y se corresponde en la clasificación actual con ERC estadio 5.<sup>9</sup>

Para que un marcador de daño renal establezca el diagnóstico de enfermedad renal crónica la anomalía tiene que ser persistente durante al menos 3 meses.<sup>9</sup>

El diagnóstico precoz de la ERC en estadios 1 y 2 resulta fundamental para la posible prevención de la pérdida de función renal y de las complicaciones cardiovasculares. El diagnóstico precoz se basa en la realización de las pruebas complementarias básicas para poder establecer el diagnóstico y el estadio de la ERC independientemente de la causa. Las exploraciones complementarias básicas son tres: 1) determinación de la creatinina sérica y la correspondiente estimación del FG o del aclaramiento de creatinina mediante una fórmula, 2) determinación del índice albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina, y 3) análisis del sedimento urinario mediante una tira reactiva o la técnica clásica de microscopia óptica. Estas exploraciones complementarias deben realizarse en todos los casos en que exista un riesgo aumentado de ERC.<sup>9</sup>

**Tabla1. Situaciones de riesgo aumentado de enfermedad renal crónica**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Edad &gt; 60 años</li><li>• Hipertensión arterial</li><li>• Diabetes</li><li>• Otros factores de riesgo cardiovascular como obesidad, dislipemia y tabaquismo</li><li>• Enfermedad cardiovascular</li><li>• Antecedentes familiares de enfermedad renal crónica</li><li>• Trasplante renal</li><li>• Masa renal reducida</li></ul> |
|--|

- FG o CCr estimados levemente disminuidos, entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Enfermedades autoinmunes
- Infecciones sistémicas
- Infecciones urinarias
- Litiasis urinarias
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario
- Toxicidad por fármacos, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos
- Bajo peso al nacer
- Nivel socioeconómico bajo
- Minorías raciales

CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular.

1 Fuente: L. Hernando Avendaño, P. Aljama García. M. Arias Rodríguez. C. Caramelo Díaz. J. Egido de los Ríos. S. Lamas Peláez.

Nefrología Clínica. 3ra ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2008.

#### IV.1.7. Prequirúrgico

##### Evaluación del donante

La evaluación de un posible donante puede ser realizada por un médico independiente y consta de antecedentes y exploración física completos, análisis sistemáticos de laboratorio y evaluación serológica del virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes, citomegalovirus (CMV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis B y C (VHB, VHC). La evaluación sistemática también debe incluir análisis de orina y urocultivo, junto con una recogida de orina de 24 horas para determinar el aclaramiento de creatinina y la excreción de proteínas. Una presión arterial en el límite de la hipertensión debe medirse en al menos tres, y un máximo de 10, ocasiones independientes.

La práctica de una angiografía renal solo está indicada cuando no se dispone de tomografía computarizada (TC) helicoidal con reconstrucción tridimensional o de angiografía por RM con reconstrucción.

Los donantes son inadecuados por diversas razones. Los posibles donantes para hermanos con diabetes deben someterse periódicamente a una prueba de tolerancia a la glucosa de 5 h y la muestra de orina de 24 horas debe estar exenta de proteinuria. La

hematuria microscópica inexplicada puede indicar una nefropatía subyacente. Los antecedentes de tromboembolia o tromboflebitis hacen que un posible donante tenga un mayor riesgo de embolia pulmonar y contraindican la donación, al igual que una cardiopatía avanzada o los antecedentes de neoplasias malignas. La obesidad es una contraindicación relativa para cualquier posible donante > 30 por ciento por encima del peso corporal ideal.<sup>19</sup>

<b>Tabla 2. Criterios de exclusión de donantes vivos</b>
<b>Contraindicaciones absolutas</b>
• Edad < 18 años
• Hipertensión arterial no controlada
• Diabetes mellitus
• Proteinuria (> 300 mg/24 h)
• FG anormal para la edad
• Hematuria microscópica
• Riesgo alto de tromboembolia
• Enfermedad importante (enfermedad pulmonar crónica, tumor maligno reciente, cardiopatía)
• Antecedentes de cálculos renales bilaterales
• Infección por el VIH
<b>Contraindicaciones relativas</b>
• Infección activa crónica (por ejemplo, tuberculosis, hepatitis B/C o parásitos)
• Obesidad
• Trastornos psiquiátricos
FG = filtración glomerular; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Fuente: 19 María Carlota Gonzalez-Bedat, Guillermo Rosa-Diez, Alejandro Ferreiro. El Registro Latinoamericano de

Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica.

## Receptor renal

El trasplante renal prolonga la supervivencia, reduce la morbilidad, mejora la calidad de vida, permite la rehabilitación social y médica y reduce los costes asociados a la asistencia médica de los pacientes con NT. El trasplante renal es una intervención quirúrgica, con riesgos inherentes debidos a la anestesia y el propio procedimiento quirúrgico. Además, la necesidad de tratamiento inmunodepresor continuo puede provocar efectos secundarios relacionados con la inmunodepresión.

En la evaluación previa al trasplante se valoran posibles contraindicaciones y factores de riesgo del trasplante (por ejemplo, neoplasia maligna o infección activa).<sup>19</sup>

## Elección del riñón

Cuando la exploración del riego sanguíneo y el sistema de drenaje del donante revelan una anomalía, ha de decidirse si los riesgos para el donante o el receptor son demasiado grandes. Cuando un riñón es más pequeño o tiene una anomalía poco importante, siempre debe dejarse el 'mejor' riñón al donante.<sup>19</sup>

## Compatibilidad entre donantes y receptores.

### Pruebas de histocompatibilidad (HLA)

La histocompatibilidad (HLA) sigue siendo muy importante en el trasplante renal porque el resultado del mismo se correlaciona con el número de incompatibilidades HLA. La incompatibilidad HLA puede provocar una proliferación y activación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ del receptor, con activación concomitante de la producción de aloanticuerpos de linfocitos B. Esto da lugar a un rechazo celular y humoral del injerto.

Los antígenos HLA muestran un polimorfismo notable. Las pruebas de histocompatibilidad deben centrarse en los antígenos HLA, que influyen en las tasas de rechazo. Los fenotipos HLA- A, HLA- B y HLA- DR deben determinarse en todos los posibles receptores y donantes. Los riñones de donantes fallecidos han de asignarse preferentemente a posibles receptores con el menor número de incompatibilidades HLA. Esto también es cierto en el trasplante de donante vivo, aunque la compatibilidad HLA es menos importante en este trasplante que en el de donante fallecido. En el trasplante de donante vivo pueden reducirse al mínimo otros factores de riesgo de

rechazo del injerto, por ejemplo, tiempo de isquemia fría, muerte cerebral y edad del donante.

#### Aspectos prácticos del análisis de HLA

Los laboratorios que realizan análisis de HLA y pruebas de histocompatibilidad para un centro de trasplante han de tener una acreditación válida para garantizar su exactitud y fiabilidad. Deben seguir las normas de organizaciones nacionales e internacionales, como la Federación Europea de Inmunogenética. Otras consideraciones prácticas son:

- Obtención de células para la tipificación del HLA a partir de la sangre periférica del receptor con un anticoagulante adecuado, por ejemplo, heparina amónica, ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) o ácido-citrato-dextrosa (ACD). La mayoría de los laboratorios de HLA utilizan 20 ml de sangre periférica heparinizada para la tipificación serológica del HLA y 10 ml de sangre periférica con EDTA para la tipificación molecular.
- Tipificación de los donantes con linfocitos procedentes de ganglios linfáticos, bazo o sangre periférica.
- Uso de un conjunto completo de reactivos capaces de detectar todos los antígenos HLA de aparición habitual en el grupo étnico correspondiente.
- En cuanto a las especificidades HLA-A y HLA-B, se acepta la tipificación serológica o molecular.
- En cuanto al HLA-DR, solo se acepta la tipificación molecular. A la hora de informar sobre los antígenos HLA, debe utilizarse la nomenclatura más reciente de la OMS.
- Uso de tipificación familiar o tipificación del ADN para detectar una posible homocigosidad si el fenotipo de un receptor potencial presenta menos de seis antígenos HLA-A, B y DR.<sup>19</sup>

### Prueba de compatibilidad cruzada

Para evitar el RHA, ha de realizarse una prueba de compatibilidad cruzada antes de cada trasplante de riñón y de riñón/páncreas combinado. Los pacientes de riesgo son los que presentan aloanticuerpos específicos del HLA o los que han sufrido un episodio de aloinmunización, como embarazo, transfusión de sangre o trasplante previo.

La prueba de compatibilidad cruzada detecta aloanticuerpos preformados en el suero del receptor dirigido contra los linfocitos del posible donante. Normalmente, se utiliza un análisis de linfocitotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Debe llevarse a cabo con linfocitos no separados o con linfocitos T del posible donante. Han de realizarse pruebas de compatibilidad de linfocitos B cuando así lo exijan los programas de trasplante pertinentes. Los linfocitos T solo expresan antígenos de clase I del HLA. Dado que los linfocitos B también expresan antígenos de clase II del HLA en su superficie además de antígenos de clase I, se considera que una prueba de compatibilidad de linfocitos B es más sensible que una realizada con linfocitos T. El bazo contiene más linfocitos B que la sangre periférica. Una prueba de compatibilidad con linfocitos no separados procedentes del bazo es más sensible que otra realizada con linfocitos no separados procedentes de la sangre periférica. En general, una prueba de compatibilidad de linfocitos T positiva es una contraindicación del trasplante. Un resultado positivo en una prueba de compatibilidad de linfocitos B puede obtenerse por diversos motivos, como anticuerpos anti clase I/II del HLA o aloanticuerpos, inmunocomplejos, tratamiento con medicamentos anti linfocitos B (rituximab, alemtuzumab) y aloanticuerpos no HLA (no mostrado aun). En caso de una prueba de compatibilidad de linfocitos B positiva, las decisiones individuales deben basarse en el estado de anticuerpos y los antecedentes inmunológicos del receptor. Han de incluirse sueros obtenidos 14 días después de un episodio potencialmente sensibilizante en una prueba de compatibilidad final.<sup>19</sup>

### Compatibilidad ABO

La compatibilidad de los antígenos del grupo sanguíneo ABO tiene una importancia fundamental en el trasplante renal. Dado que los antígenos de los grupos sanguíneos pueden comportarse como antígenos de trasplante potentes (es decir, expresión en el

endotelio vascular renal), la incompatibilidad en el sistema de antígenos ABO entre donante y receptor puede causar un RHA precoz y debe evitarse. Sin embargo, con la introducción de los métodos de eliminación de anticuerpos y medicamentos antilinfocitos B, se están realizando trasplantes satisfactorios con incompatibilidad ABO, incluso sin esplenectomía, en un número cada vez mayor de centros.

A pesar de un riesgo elevado de enfermedad hemolítica postrasplante debido a la presencia en el injerto de linfocitos B del donante en reposo, los riñones de posibles donantes del grupo sanguíneo O pueden trasplantarse, en teoría, a receptores A, B o AB. Para evitar un aumento del desequilibrio entre la demanda y la oferta en el trasplante renal de donante fallecido en receptores O, varias organizaciones de asignación de órganos exigen identidad ABO con algunas excepciones, por ejemplo, en riñones con cero incompatibilidades HLA- A+B+DR. En caso de trasplante de donante vivo, la compatibilidad ABO es tan aceptable como la identidad ABO.<sup>19</sup>

#### Actitud preoperatoria

Una evaluación preoperatoria por parte del anestésista y la unidad del dolor es imprescindible.<sup>19</sup>

#### IV.1.8. Procedimientos quirúrgicos

##### Nefrectomía laparoscópica de donante vivo (NLDV)

La nefrectomía laparoscópica de donante vivo (NLDV) es un método quirúrgico alternativo que ha aumentado la tasa de donaciones en vida. Se está convirtiendo en la técnica de elección para el trasplante renal de donante vivo. En Estados Unidos, la nefrectomía laparoscópica del donante es más frecuente que la nefrectomía mediante cirugía abierta. En Europa, aunque están aumentando, se realizan menos nefrectomías laparoscópicas que intervenciones abiertas.

Hay un conjunto sólido de datos en relación con la NLDV, incluidas tres revisiones sistemáticas, en las que se ha comparado su seguridad y eficacia con las de la 'técnica de referencia' de la nefrectomía abierta del donante, entre ellos, al menos siete ensayos aleatorizados y controlados, cinco estudios prospectivos no aleatorizados y varios estudios retrospectivos. En comparación con la nefrectomía abierta de donante vivo

(NADV), la NLDV depara tasas similares de función del injerto, rechazo, complicaciones urológicas y supervivencia de los pacientes e injertos. Sin embargo, las medidas relativas a necesidades de analgésicos, dolor, estancia hospitalaria y tiempo hasta la reincorporación al trabajo son significativamente mejores con un procedimiento laparoscópico.

En cuanto a la seguridad del donante, la tasa histórica de mortalidad es del 0,03 por ciento con la nefrectomía abierta del donante, una tasa que no se ha modificado con la introducción de la NLDV. En todo consentimiento informado deben incluirse datos relativos a la posible mortalidad. Además, la NLDV no influye en el riesgo a largo plazo de desarrollar NT. Sin embargo, el abordaje laparoscópico requiere más tiempo y recursos adicionales. No obstante, la estancia hospitalaria más breve y la reincorporación más rápida al trabajo pueden compensar los mayores costes iniciales. Además, el número de donaciones renales en vida ha aumentado en más de un 100 por ciento en muchos centros desde la introducción de la técnica laparoscópica.

En general, la nefrectomía laparoscópica ofrece a los donantes menos dolor postoperatorio, una convalecencia más breve y mejores resultados estéticos que la donación abierta tradicional. En manos experimentadas, este procedimiento se realiza sin un mayor riesgo para la seguridad del donante o la función del aloinjerto. Como ocurre con la NADV, la NLDV debería considerarse el tratamiento de referencia.<sup>19</sup>

<b>Tabla 3. Nefrectomía laparoscópica de donante vivo: ventajas e inconvenientes</b>	
Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos dolor postoperatorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida o lesión de injertos durante la 'curva de aprendizaje'</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cicatrización quirúrgica mínima</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El neumoperitoneo puede comprometer el flujo sanguíneo renal</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reincorporación rápida a la actividad plena y el trabajo (aproximadamente 4 semanas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor tiempo quirúrgico</li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estancia hospitalaria más breve</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visión ampliada de los vasos renales</li> </ul>	

Fuente: 1 María Carlota Gonzalez-Bedat, Guillermo Rosa-Diez, Alejandro Ferreiro. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal

#### Opciones quirúrgicas en la nefrectomía de donantes vivos

Las fases quirúrgicas son similares a las de la nefrectomía transperitoneal realizada por afecciones malignas o benignas del riñón. En el 2,3 por ciento de los casos se necesita una esplenectomía concomitante debido a lesiones del bazo que se producen durante la disección del colon. Además, el abordaje transperitoneal se acompaña de una tasa significativamente mayor de complicaciones intestinales, como íleo (funcional o incluso obstructivo).

Se recomienda la extracción del riñón izquierdo de un donante vivo debido a la mayor longitud de la vena renal izquierda.

Antes de comenzar la incisión, se aumenta la diuresis del donante, normalmente administrando 25 g de manitol. El espasmo arterial puede evitarse mediante la aplicación externa de papaverina.

La extirpación laparoscópica del riñón es una técnica menos traumática, conlleva menos dolor y una hospitalización más breve y puede animar a más personas a plantearse la donación.<sup>19</sup>

#### Técnica de extracción de órganos de donantes fallecidos

Cada órgano sólido debe extraerse lo más rápidamente posible para reducir al mínimo la lesión isquémica. La extracción del corazón, los pulmones, el hígado y el páncreas suele tener lugar antes que la de los riñones. La perfusión continua con máquina reduce las lesiones por isquemia o reperfusión y mejora el resultado postoperatorio inmediato del injerto.<sup>19</sup>

## Conservación del órgano

### Soluciones de conservación renal

No hay consenso acerca de cuál de los mecanismos es el más importante para la función post isquémica del injerto renal. En ninguna solución de conservación se combinan todos los mecanismos. Antiguamente se empleaba mucho la Euro-Collins, pero ya no se recomienda. En la actualidad, las soluciones Celsior, UW (Universidad de Wisconsin) y HTK (histidina-triptófano-alfacetoglutarato) son igual de eficaces y constituyen la referencia para los procedimientos de obtención multiorgánica o de un solo riñón. En los donantes vivos, en los que no se prevé un tiempo largo de isquemia fría, la perfusión con una solución cristalóide (por ejemplo, solución de lactato sódico compuesta) resulta suficiente.<sup>19</sup>

## Técnicas de trasplante

### Riñón

- Colocación del riñón en una camilla estéril con hielo.
- Comprobación de la ausencia de tumores renales.
- Ligadura de todo lo que se seccione cerca del hilio (linfostasia).

### Vena

- El riñón derecho debe extraerse, junto con la vena cava infrarrenal para alargar la vena renal, y colocarse en la mesa auxiliar.

### Arteria

- Conservación del parche aórtico y examen de la íntima del orificio renal.
- En caso de ateroma grave en el orificio, extracción del parche aórtico.
- En caso de arterias múltiples, puede ser necesaria una reconstrucción en la mesa auxiliar.

## Uréter

- Conservación de la grasa peripelica y periureteral proximal en el 'triángulo de oro'.
- Comprobación de la existencia de un uréter doble.

## Biopsias del trasplante

- Utilización de una aguja de un solo uso automática de calibre 16 o 18 G.
- En algunos centros se efectúan de forma sistemática porque puede ser muy importante seguir las modificaciones histológicas a largo plazo del trasplante.<sup>19</sup>

## Técnica de trasplante en adultos

### Abordaje extraperitoneal de una fosa iliaca.

- . El trasplante es posible en la fosa iliaca contralateral o ipsilateral
- La linfostasia con pinzas o ligadura para evitar linfocelos es obligatoria.
- La movilización total de la vena iliaca externa evita la tracción en la anastomosis venosa (a veces se requiere una ligadura de la vena iliaca interna, especialmente en un trasplante derecho con una vena corta).
- Disección mínima de la arteria iliaca.

## Anastomosis vasculares

- Habitualmente se utilizan los vasos iliacos externos; hay que evitar las placas ateromatosas
- Los lugares de anastomosis vascular han de elegirse en función de la longitud de cada vaso para evitar plegamientos o tracción.
- Ambas anastomosis se realizan con dos mitades de suturas continuas de monofilamento no reabsorbible de 6x0 o 5x0.
- No debe utilizarse la arteria iliaca interna salvo en situaciones concretas.

## Anastomosis ureteral

- La implantación extravesical en la superficie anterolateral de la vejiga es el método de elección. Se sutura el uréter a la mucosa de la vejiga con dos mitades de suturas continuas reabsorbibles 6x0 o 5x0. Esta técnica proporciona mejores resultados que la implantación abierta en la vejiga.
- Puede colocarse una endoprótesis en doble J para proteger las anastomosis, sobre todo en casos de anastomosis difíciles. Varios grupos de trasplante emplean una endoprótesis en doble J sistemáticamente y la retiran 2-4 semanas después.
- La anastomosis ureteroureteral es una alternativa a un uréter del trasplante muy corto o poco vascularizado. También se usa en un tercer trasplante o en los niños. En estos casos resulta absolutamente necesaria una endoprótesis en doble J.<sup>19</sup>

## Consideraciones especiales

### Riñones obtenidos de niños con un peso < 15 kg

- En los adultos, ha de realizarse un trasplante en bloque, con inclusión de la aorta y la vena cava inferior.
- Los dos uréteres se anastomosan en doble pantalón siguiendo la técnica extravesical.

## Problemas vasculares en el receptor

- Cuando las arterias ilíacas no permiten el pinzamiento, ha de realizarse una endarterectomía o la colocación simultánea de una prótesis vascular.
- Cuando ya se ha colocado una prótesis con anterioridad, se implanta la arteria renal en la prótesis utilizando un perforador en sacabocados.
- Cuando la vena ilíaca o la vena cava están trombosadas, puede utilizarse la vena renal original o la vena mesentérica superior. Sin embargo, en la mayoría de los casos debe suspenderse el trasplante.

## Receptor pediátrico

- Los riñones grandes deben ubicarse en una posición más alta hacia la fosa lumbar, utilizando la aorta o la arteria iliaca común derecha y la vena cava inferior
- La fosa iliaca es una opción en los receptores jóvenes.<sup>19</sup>

### IV.1.9. Posquirúrgico

#### Atención postoperatoria

Una analgesia post operatoria adecuada resulta esencial para prevenir complicaciones postoperatorias, como atelectasias y neumonía. También debe administrarse profilaxis antibiótica. Ha de prescribirse heparina subcutánea, uso continuo de medias en las piernas y dispositivos de compresión secuencial para prevenir la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores. La mayoría de los pacientes toleran la alimentación oral en el día post operatorio 2 o 3 y el donante puede recibir el alta entre los días post operatorios 2 y 6. La función renal debe evaluarse periódicamente después de la intervención. Aunque los donantes muestran un aumento del 25 por ciento de la concentración sérica de creatinina, esta debe volver a un valor próximo al basal en el plazo de 3 meses.

No hay datos convincentes que indiquen que los donantes vivos corran un mayor riesgo a largo plazo debido a la donación renal. No obstante, se recomienda una evaluación de seguimiento periódica a largo plazo de los donantes. De ello puede encargarse el médico personal del donante.<sup>2</sup>

### IV.1.10 Complicaciones

#### Complicaciones precoces

##### Abscesos en la pared (5 %)

Son más frecuentes cuanto los receptores son obesos o ancianos. Los factores de riesgo comprenden diabetes, hematoma, obesidad, rechazo o inmunodepresión excesiva. Los abscesos pueden prevenirse reduciendo al mínimo la electrocoagulación y utilizando drenaje aspirativo subcutáneo en los pacientes obesos.

Un absceso superficial puede tratarse con una apertura simple de la herida, mientras que un absceso profundo requiere drenaje quirúrgico. Es importante buscar fistulas urinarias.

#### Hemorragia

Los factores de riesgo comprenden uso de ácido acetilsalicílico, hilio del trasplante mal preparado, arterias renales múltiples, biopsias renales y rechazo hiperagudo (RHA). Un hematoma extenso o una hemorragia activa requieren drenaje quirúrgico. Tras el drenaje debe comprobarse la anastomosis ureterovesical y puede colocarse una endoprótesis en doble J.

#### Hematuria

Tras una biopsia del trasplante hay que buscar una fistula arteriovenosa (FAV). La embolización percutánea selectiva resulta necesaria en caso de FAV grandes y hematuria recurrente. La coagulación puede causar obstrucción ureteral, lo que aumenta el riesgo de hematuria. La diálisis puede ser necesaria cuando la implantación de endoprótesis ureterales o la nefrostomía percutánea no son eficaces.

#### Hernia quirúrgica (3 %-5 %)

Los factores de riesgo comprenden obesidad, diabetes, hematoma, rechazo y, finalmente, inhibidores de m-TOR. Ha de tratarse de forma parecida a una hernia quirúrgica 'clásica' con o sin malla sintética.

#### Fistulas urinarias

Las fistulas urinarias son la complicación precoz más frecuente. Aparecen en el 3 por ciento- 5 por ciento de los casos en los que no se ha utilizado una endoprótesis en doble J. Pueden producirse en el uréter, la vejiga o el parénquima. La causa más frecuente es una necrosis isquémica del uréter.

#### Trombosis arterial

La incidencia de trombosis arterial es del 0,5 por ciento en la primera semana después de la operación. Los factores de riesgo comprenden aterosclerosis, rotura no identificada de la íntima, técnica deficiente de sutura, plegamiento cuando la arteria es más larga que la vena o la anastomosis se coloca incorrectamente, arterias múltiples y

trasplantes pediátricos. Debe sospecharse en caso de falta de función primaria o de anuria súbita. Se diagnostica mediante Doppler o gammagrafía con tecnecio y se confirma mediante TC.

#### Trombosis venosa

La trombosis venosa es infrecuente, de modo que surge en el 0,5 por ciento de los trasplantes renales en adultos y en el 2,5 por ciento de los pediátricos. Se sospecha a partir de una falta de función primaria, hematuria o anuria y se diagnostica mediante Doppler o gammagrafía con tecnecio. La trombectomía de rescate tiene una tasa de éxitos muy baja y suele ser necesaria la trasplantectomía.<sup>19</sup>

#### Complicaciones tardías

##### Estenosis ureteral

Se dilatan los cálices y la pelvis renales y a menudo se observa una elevación de la creatinina. Estas estenosis se producen en el 5 por ciento (intervalo, 2%-7,5%) de los trasplantes. Pueden surgir de forma tardía entre 1 y 10 años después del trasplante.

Hay tres causas de dilatación ureteral:

- Presión vesical elevada con engrosamiento de la pared de la vejiga o retención urinaria, que se trata con drenaje vesical.
- Reflujo vesicorrenal, que no es una obstrucción.
- Estenosis ureterovesical por formación de cicatrices o técnica quirúrgica deficiente. Representan el 80 por ciento de las estenosis renales. La mayoría aparecen durante el primer año después del trasplante, aunque el riesgo de aparición aumenta con el tiempo al 9 por ciento de los pacientes trasplantados al cabo de 10 años.

Los factores de riesgo comprenden arterias múltiples, edad del donante, función diferida del injerto e infección por CMV.

#### Reflujo y pielonefritis aguda

La pielonefritis aguda es una complicación infrecuente. El reflujo en la cavidad renal es más habitual. Se observa reflujo en el 30 por ciento de los casos después de una técnica de Leadbetter y en el 80 por ciento tras una técnica de Lich-Gregoire si el túnel

submucoso es corto y el 10 por ciento si el túnel es largo. En caso de infecciones de las vías urinarias inferiores, el riesgo de pielonefritis aguda es del 80 por ciento con reflujo y del 10 por ciento sin reflujo. Todo reflujo complicado con una pielonefritis aguda debe tratarse con una inyección endoscópica. Esto tiene una tasa de éxito del 30 por ciento- 53 por ciento. Cuando esto fracasa, ha de intentarse una anastomosis ureteroureteral si el uréter original no presenta reflujo o una reimplantación ureterovesical con un túnel largo si el uréter original presenta reflujo o no es utilizable.

### Cálculos renales

Los cálculos renales pueden trasplantarse con el riñón o pueden adquirirse. La incidencia es inferior al 1 por ciento de los trasplantes. Los cálculos se manifiestan con hematuria, infección u obstrucción. El diagnóstico puede requerir una TC sin contraste.

Algunos cálculos se eliminan espontáneamente; sin embargo, cuando resulta necesario eliminarlos, hay varias opciones:

- El primer paso ha de consistir en una nefrostomía percutánea guiada por ecografía o un catéter en doble J.
- Los cálculos caliciales y los cálculos renales de menor tamaño deben tratarse con litotricia extracorpórea mediante ondas de choque (LEOC).
- Los cálculos grandes deben eliminarse mediante nefrolitotomía percutánea o abierta.
- La ureterolitiasis debe tratarse con LEOC o ureteroscopia.

### Estenosis de la arteria renal

La estenosis de la arteria renal tiene una incidencia del 10 por ciento (intervalo, 2%-38%). Se sospecha cuando una hipertensión arterial ya existente se torna resistente al tratamiento médico o se produce un aumento de la creatinina sérica sin hidronefrosis. Se diagnostica mediante ecografía Doppler que muestra una velocidad alta > 2 m/s.

Las opciones terapéuticas comprenden tratamiento médico y vigilancia de la función renal, con tratamiento intervencionista indicado cuando la estenosis es > 70 por ciento. Las dilataciones transluminales, con o sin colocación de endoprótesis, deparan peores resultados (70 %) que la cirugía, pero su sencillez hace que sean el tratamiento de primera línea de las estenosis alineadas y distales.



La cirugía abierta se reserva para una plicatura o estenosis anastomótica y el fracaso de la dilatación percutánea y supone una resección con implantación directa. Debe evitarse la reparación con la vena safena.

Fistulas arteriovenosas y pseudoaneurismas después de una biopsia renal

Se observan fistulas arteriovenosas en el 10 por ciento (intervalo, 7 % - 17 %) de los casos y se sospechan por la presencia de hematuria repetida. El diagnóstico se realiza mediante ecografía Doppler y se confirma mediante RM o angiografía. La angiografía también es el primer paso del tratamiento. Las fistulas pueden desaparecer espontáneamente; cuando la hematuria es persistente o el diámetro supera los 15 mm, debe utilizarse una embolización selectiva. Los pseudoaneurismas se deben a menudo a una infección micótica y pueden ser mortales.

Linfocele

El linfocele representa el 1 por ciento-20 por ciento de las complicaciones. Es secundario a una linfostasia insuficiente de los vasos ilíacos o el riñón trasplantado. La obesidad y el uso de algunos inmunodepresores, como los inhibidores de m-TOR, se asocian a un mayor riesgo de linfocele. En general, es asintomático, pero puede aparecer dolor debido a compresión del uréter o a infección. No se precisa tratamiento en caso de linfocele leve o cuando no hay compresión de los vasos ilíacos o el uréter del trasplante. De lo contrario, el tratamiento de elección consiste en una marsupialización laparoscópica. La cirugía abierta está indicada cuando no se dispone de laparoscopia o esta resulta peligrosa.<sup>19</sup>

#### IV.1.11 Terapia de inducción inmunosupresora

Inmunodepresión tras el trasplante renal

El principio que subyace a la inmunodepresión con éxito es 'el equilibrio de la supervivencia'. Los médicos deben prescribir una dosis suficientemente alta de los medicamentos para evitar el rechazo sin poner en riesgo la salud del receptor. El mayor conocimiento del rechazo inmunológico ha conducido al desarrollo de inmunodepresores modernos seguros, que suprimen la actividad de linfocitos sensibilizados frente a un trasplante. La inmunodepresión es especialmente importante

durante el periodo postrasplante inicial en el que hay una elevada incidencia de rechazo precoz del trasplante.

En fases post operatorias más avanzadas se produce una 'adaptación al injerto', lo que origina las tasas de rechazo muy bajas que se observan en los pacientes en mantenimiento. Así pues, la profilaxis del rechazo debe reducirse con el tiempo mediante una reducción gradual de los esteroides y una disminución gradual del inhibidor de la calcineurina (ICN).

Los efectos secundarios inespecíficos de la inmunodepresión comprenden un mayor riesgo de neoplasias malignas e infecciones, en particular, de infecciones oportunistas. Todos los inmunodepresores también tienen efectos secundarios específicos dependientes de la dosis. Los protocolos actuales de inmunodepresión pretenden reducir los efectos secundarios específicos de los medicamentos mediante un régimen sinérgico. Un régimen verdaderamente sinérgico permite reducciones profundas de las dosis de inmunodepresores, lo que disminuye los efectos secundarios, al tiempo que mantiene la eficacia debido a los efectos sinérgicos de los inmunodepresores.

La inmunodepresión inicial habitual actual ofrece una eficacia excelente con una buena tolerabilidad. Se administra a la mayoría de los pacientes y consta de:

- ICN (ciclosporina o tacrolimus)
- Micofenolato (MMF o micofenolato sódico con recubrimiento entérico, MFS-RE)
- Esteroides (prednisolona o metilprednisolona)
- Con o sin tratamiento de inducción.

Este régimen multifarmacológico refleja la norma asistencial actual para la mayoría de los receptores de trasplantes de todo el mundo.

Es probable que este régimen de referencia se modifique a medida que se desarrollen nuevos inmunodepresores y regímenes de tratamiento. Además, todo régimen farmacológico inicial debe adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente según lo indicado por la aparición de efectos secundarios, falta de eficacia o requisitos exigidos por los protocolos.<sup>19</sup>

Profilaxis inmunodepresora primaria

## Inhibidores de la calcineurina (ICN)

Tanto ciclosporina como tacrolimus tienen efectos secundarios importantes que resultan peligrosos para el injerto y el paciente. Lo más importante es que ambos son nefrotóxicos y su uso a largo plazo es una causa importante de disfunción crónica del aloinjerto, lo que finalmente causa pérdida del injerto o una nefropatía crónica grave en los receptores de órganos extrarrenales.

### Ciclosporina A

La ciclosporina A en microemulsión (CsA-ME; Neoral) presenta un mejor perfil farmacocinético y parece más aceptable para los pacientes que la formulación anterior (Sandimmune). Lo que es más importante, el área bajo la curva de absorción es mayor con CsA-ME que con Sandimmune, lo que permite reducir la dosis de ciclosporina sin que se afecte la eficacia. El tratamiento con CsA-ME también se asocia a una menor tasa de rechazo un año después del trasplante.

Aunque CsA-ME ha demostrado eficacia y seguridad, pertenece al grupo de medicamentos con 'dosis críticas', de modo que cualquier desviación con respecto a la exposición puede producir toxicidad grave o falta de eficacia. La demostración de bioequivalencia en voluntarios sanos de acuerdo con criterios normalizados no es prueba suficiente para respaldar el tratamiento de todos los receptores de aloinjertos renales tratados con formulaciones genéricas de ciclosporina. Hasta que no se disponga de más datos, el paciente y el médico que prescribe formulaciones genéricas de ciclosporina deben ser conscientes de las diferencias potenciales de exposición, concentración máxima del medicamento, variabilidad y efectos de los alimentos. Han de adoptarse precauciones (por ejemplo, vigilancia estrecha y determinación de la concentración del medicamento) tras el cambio de una formulación de ciclosporina a otra.

Se pide a los laboratorios farmacéuticos y los investigadores que proporcionen datos suficientes sobre los principales parámetros farmacocinéticos en las poblaciones diana, como los pacientes trasplantados *de novo*. Las agencias de medicamentos deben establecer unos criterios más estrictos para los medicamentos con 'dosis críticas' que solicitan aprobación.

Ciclosporina causa hipercolesterolemia, hipertensión arterial, hipertrofia gingival, estreñimiento, hirsutismo y acné (grado de comprobación científica: 1 a). El control terapéutico del medicamento es obligatorio (grado de comprobación científica: 3) debido a su estrecho margen terapéutico y a la posibilidad de interacciones farmacológicas. La concentración del medicamento 2 horas después de su ingestión (C2) quizá se correlacione mejor con la exposición, de modo que estudios retrospectivos indican una mejor correlación entre las concentraciones C2 y los parámetros de resultados. Sin embargo, no se han realizado estudios comparativos prospectivos y es posible que las concentraciones C2 aisladas no reflejen adecuadamente la exposición a ciclosporina en el periodo postrasplante inicial. Además, la determinación de las concentraciones C2 puede causar problemas logísticos. Lo más importante es que se obtuvieron resultados globales semejantes con estrategias de control convencionales. En resumen, ambos regímenes de control de ciclosporina son útiles para evaluar la exposición a ciclosporina. La determinación adicional de una concentración mínima en los pacientes con control de C2 o de una concentración C2 en los pacientes controlados en el momento de concentración mínima puede ofrecer una evaluación más exacta de la exposición al medicamento.

#### Tacrolimus

Tacrolimus es un inmunodepresor más potente que ciclosporina, tal como indica su profilaxis más potente del rechazo del trasplante. Sin embargo, su uso se asocia a diabetes, efectos secundarios neurológicos (temblor, cefalea), caída del cabello, efectos secundarios digestivos (por ejemplo, diarrea, náuseas o vómitos) e hipomagnesemia. En combinación con un micofenolato, también es posible que ejerza una inmunodepresión excesiva con más frecuencia, es decir, nefritis por poliomavirus.

Una nueva formulación de liberación modificada (Advagraf), que permite una administración una vez al día de tacrolimus, ha sido aprobada en Europa, aunque aún no lo ha sido en Estados Unidos. Advagraf cumple los criterios habituales de bioequivalencia, aunque depara una exposición algo menor y unas concentraciones máxima y mínima más bajas, por lo que precisa una dosis más alta para mantener la

exposición. Un grado de exposición demasiado bajo puede ser crítico, especialmente poco después del trasplante.

Ambas formulaciones de tacrolimus ofrecen una profilaxis eficaz del rechazo y unos resultados globales similares con respecto a ciclosporina. Debido a su índice terapéutico estrecho y la posibilidad de interacciones farmacológicas, tacrolimus debe controlarse mediante las concentraciones mínimas, lo que proporciona una estimación razonable de la exposición.

#### Micofenolatos

Los micofenolatos, MMF y MFS-RE, se basan en el ácido micofenólico (AMF), que inhibe la monofosfato de inosina deshidrogenasa. Este es el paso limitante de la síntesis de monofosfato de guanosina en la vía de las purinas *de novo*. Dado que la función y la proliferación de los linfocitos dependen más de la síntesis *de novo* de nucleótidos de purina en comparación con otros tipos de células, los inhibidores de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH) pueden proporcionar una inmunodepresión más específica centrada en los linfocitos. El AMF no es nefrotóxica; sin embargo, inhibe la función de la médula ósea y puede originar efectos secundarios digestivos, sobre todo diarrea. Ambas formulaciones de AMF son igual de eficaces, con un perfil de seguridad casi idéntico, aunque algunos estudios prospectivos indican un mejor perfil de efectos secundarios digestivos de MFS-RE en pacientes que han manifestado síntomas digestivos relacionados con MMF, aunque faltan datos procedentes de estudios prospectivos aleatorizados.

La administración conjunta de micofenolato con prednisolona e ICN ha provocado una reducción intensa de los rechazos confirmados mediante biopsia. Un estudio retrospectivo reveló que MMF redujo la tasa relativa de rechazo crónico del aloinjerto en un 27 por ciento en comparación con azatioprina, un efecto independiente de la reducción del rechazo celular agudo en los pacientes tratados con MMF. Estudios retrospectivos recientes han señalado que las reducciones de la dosis de AMF se asocian a peores resultados.

En los pacientes en mantenimiento, la potencia del AMF puede utilizarse para lograr una retirada con éxito de los esteroides en la mayoría de los casos o para conseguir

reducciones sustanciales de la dosis de ICN nefrotóxicos, lo que puede dar lugar a una mejor función renal. Aunque se han realizado varios estudios sobre el potencial de protocolos sin ICN con AMF y esteroides, la evitación completa de los ICN o su retirada durante los 3 primeros años se ha asociado a un aumento sustancial del riesgo de rechazo e incluso a peores resultados en estudios prospectivos aleatorizados. Por el contrario, la retirada de los ICN con uso de AMF y esteroides pareció segura en pacientes en mantenimiento a largo plazo más de 5 años después del trasplante y mejoro la función renal. Se está investigando si la retirada precoz de los ICN con uso de un tratamiento combinado con AMF, esteroides e inhibidores de m- TOR resulta segura y eficaz.

#### Azatioprina

Hoy día se utiliza micofenolato habitualmente como tratamiento primario en lugar de azatioprina en la mayoría de las unidades de todo el mundo. En comparación con azatioprina, el AMF redujo significativamente las tasas de rechazo en ensayos aleatorizados prospectivos. Aunque un estudio prospectivo reciente y extenso revelo que azatioprina puede deparar resultados aceptables en una población de bajo riesgo, suele reservarse para los pacientes que no toleran el AMF. En adición a un tratamiento doble con ciclosporina y esteroides, un metaanálisis no revelo ningún efecto beneficioso significativo de azatioprina en relación con los principales criterios de valoración.

#### Esteroides

Los esteroides presentan un gran número de efectos secundarios, sobre todo cuando se emplean a largo plazo. La mayoría de los profesionales siguen considerando que prednisolona es un complemento fundamental de la inmunodepresión primaria, aun cuando en numerosos ensayos prospectivos aleatorizados se ha logrado una retirada satisfactoria de prednisolona en la gran mayoría de los pacientes. Estos estudios indican que el riesgo de la retirada de esteroides depende del uso de medicación inmunodepresora concomitante, el riesgo inmunológico, el grupo étnico y el tiempo transcurrido después del trasplante. Aunque el riesgo de rechazo disminuye con el tiempo, es posible que los potenciales efectos beneficiosos sean menos prominentes después de un periodo prolongado de tratamiento esteroideo.

### Inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (m-TOR)

Los inmunodepresores sirolimus y everolimus inhiben la diana de rapamicina en mamíferos (m-TOR) y suprimen la proliferación y diferenciación de los linfocitos. Inhiben vías dependientes e independientes del calcio y bloquean señales citocínicas para la proliferación de los linfocitos T. Se observan efectos similares sobre los linfocitos B, células endoteliales, fibroblastos y células tumorales. Los inhibidores de m-TOR tienen la misma eficacia que el AMF en combinación con ICN en lo que se refiere a prevenir el rechazo.

### Tratamiento de inducción con medicamentos eliminadores de linfocitos T

La inmunodepresión profiláctica en muchos países, sobre todo en los Estados Unidos, dio lugar a la aparición de tratamientos de 'inducción' con medicamentos biológicos eliminadores de linfocitos T. Entre ellos figuran la globulina antitimocítica (GAT), OKT3 y, más recientemente, un anticuerpo anti-CD52 (Campath1-H) después de un trasplante renal. En algunos centros se emplean estos medicamentos para ofrecer una profilaxis eficaz del rechazo mientras se inician los ICN tras la recuperación del injerto de la lesión isquémica, aunque faltan datos que respalden esta hipótesis. Las tasas de rechazo del injerto son inicialmente inferiores con el tratamiento de inducción; sin embargo, algunos estudios indican una mayor tasa de rechazo tras la interrupción de la eliminación de linfocitos. No hay constancia de una mayor supervivencia del injerto a largo plazo en los pacientes que reciben tratamiento de inducción. Por el contrario, se ha demostrado que los tratamientos de inducción con medicamentos eliminadores de linfocitos T conllevan un mayor riesgo de infecciones oportunistas postoperatorias y de cáncer, sobre todo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante.<sup>1</sup>

### Anticuerpos contra el receptor de la interleucina 2

Dos anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleucina 2 de alta afinidad (IL-2) (daclizumab y basiliximab) están aprobados para la profilaxis del rechazo después de un trasplante de órganos. Estos medicamentos se administran en un ciclo breve durante el periodo posterior al trasplante, son seguros y en ensayos aleatorizados y controlados se ha demostrado que reducen la prevalencia de rechazo celular agudo en

aproximadamente un 40 por ciento. Ambos anticuerpos parecen igual de eficaces, aunque no se han realizado estudios comparativos formales.

Un metaanálisis ha confirmado la eficacia, aunque no pudo demostrarse ningún efecto positivo sobre la supervivencia del paciente o el injerto, si bien estudios de cohortes retrospectivos extensos y un estudio prospectivo extenso reciente sugieren la existencia de este tipo de efecto beneficioso. En el metaanálisis no se investigó el efecto de estos anticuerpos en combinación con tacrolimus o micofenolato. Varios ensayos controlados extensos publicados recientemente respaldan la eficacia y la seguridad del tratamiento cuádruple con estos medicamentos. Es posible que los anticuerpos contra receptores de la IL-2 permitan una retirada precoz de los esteroides, aunque se ha descrito una mayor tasa de rechazo. Lo más importante es que los anticuerpos contra el receptor de IL-2 permite una reducción considerable de los ICN, al tiempo que mantienen una eficacia excelente y la función renal.<sup>19</sup>

#### IV.1.12 Complicaciones inmunológicas

El rechazo inmunológico es una causa frecuente de disfunción precoz y tardía del trasplante. Existe una enorme variación de la cronología y la intensidad de los episodios de rechazo y en su respuesta al tratamiento. Hay varios tipos principales de reacción inmunológica.

Factores determinantes de los episodios de rechazo y la respuesta al tratamiento:

- Grado de sensibilización al HLA, medida mediante los anticuerpos reactivos al conjunto (ARC) y anticuerpos anti-HLA específicos
- Grado de incompatibilidad HLA, especialmente en los receptores sensibilizados
- Antecedentes de episodios anteriores de rechazo
- Trasplantes anteriores, especialmente cuando se ha producido pérdida del injerto por rechazo agudo
- Incumplimiento del tratamiento inmunodepresor
- Algunas infecciones por virus, por ejemplo, CMV.<sup>19</sup>



## Rechazo hiperagudo (RHA)

El rechazo hiperagudo (RHA) es el ataque inmunológico más importante y destructivo contra el injerto. Es consecuencia de anticuerpos IgG fijadores de complementos circulantes, con reactividad específica contra un antígeno incompatible del donante, que se acoplan y destruyen el endotelio vascular. Aparece en la mayoría de los injertos con incompatibilidad ABO debido a la presencia de isoanticuerpos IgM preexistentes contra antígenos de los grupos sanguíneos. En injertos con compatibilidad ABO, el RHA está mediado por anticuerpos IgG anti-HLA del donante.

Con el desarrollo de las pruebas de histocompatibilidad cruzada, el RHA se ha convertido en una complicación sumamente infrecuente. El análisis de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) se utiliza ahora de forma universal en todos los centros de trasplante. Recientemente, se han desarrollado nuevas técnicas, que permiten una detección más sensible de anticuerpos anti-HLA específicos. Sin embargo, la validación de estas técnicas se encuentra en curso. Cuando estas pruebas diagnósticas demuestran la posibilidad de anticuerpos anti-HLA específicos en presencia de una prueba de compatibilidad CDC negativa, ha de tomarse una decisión individual respecto al trasplante.

El RHA es una complicación infrecuente que se suele observar en el momento de la intervención quirúrgica. En cuestión de minutos u horas después de la vascularización, el riñón se torna moteado y, posteriormente, oscuro y fofo. La histología revela un infarto generalizado del injerto. Puede producirse un RHA diferido en la semana siguiente al trasplante, que puede reconocerse por la aparición de anuria aguda, fiebre e hinchazón del injerto. El RHA se trata mediante nefrectomía del injerto.<sup>1</sup>

## Prevención

El RHA puede prevenirse mediante la evitación de un trasplante renal con incompatibilidad ABO y la realización sistemática de una prueba de histocompatibilidad CDC antes del trasplante. En todos los pacientes inscritos para recibir un trasplante renal debe analizarse la presencia de anticuerpos anti-HLA en suero, que son especialmente frecuentes tras un embarazo, trasplante previo, rechazo de trasplante y

transfusiones de sangre. En los pacientes sumamente sensibilizados (> 50% de ARC) debe considerarse una priorización en un algoritmo de compatibilidad basado en puntos.

En un programa nacional de trasplante renal, la identificación de la especificidad de los anticuerpos anti-HLA en pacientes sumamente sensibilizados y las pruebas de histocompatibilidad permiten detectar antígenos aceptables e inaceptables presentes en el donante. Esta información puede ponerse de relieve con los detalles del paciente en la base de datos del registro de trasplantes, con lo que se evita el transporte innecesario de riñones a receptores con una sensibilidad elevada a anticuerpos.<sup>19</sup>

#### Rechazo agudo del aloinjerto

El rechazo agudo del aloinjerto se clasifica en mediado por linfocitos T (rechazo celular agudo, RCA) o mediado por anticuerpos (rechazo humoral agudo, RHuA) con arreglo a los criterios de Banff más recientes. El infiltrado tubulointerstitial de linfocitos T, macrófagos y, en menor medida, neutrófilos que invade el epitelio tubular es un rasgo distintivo del RCA mediado por linfocitos T.

El rechazo humoral acompaña generalmente al RCA y provoca los mismos signos clínicos. Al igual que en el RCA, el diagnóstico de RHuA resulta evidente en la biopsia del aloinjerto renal. Puede clasificarse en rechazo mediado por anticuerpos capilar o arterial. Durante el rechazo humoral postoperatorio se forman anticuerpos contra el antígeno del donante en el endotelio. En el 20 por ciento -25 por ciento de los casos, estos anticuerpos pueden detectarse en el suero durante el rechazo. El RHuA se encuentra infra diagnosticado. En la biopsia, el aspecto puede ser de edema y hemorragia con necrosis focal. Con arreglo a los criterios de Banff actuales, se requiere la fracción C4d del complemento en la biopsia renal para el diagnóstico. Lógicamente, el pronóstico es peor que cuando sólo hay RCA.

Como es imposible diferenciar el rechazo agudo de otras causas de disfunción renal (por ejemplo, necrosis tubular aguda o nefrotoxicidad por ICN) a partir exclusivamente de indicadores clínicos, se requiere una biopsia para diagnosticar y tratar correctamente al paciente. Cuando es posible, todos los rechazos deben confirmarse mediante biopsia renal y graduarse con arreglo a los criterios de Banff más recientes, excepto cuando

existen contraindicaciones de una biopsia renal. La biopsia del trasplante renal ha de realizarse preferiblemente bajo control ecográfico, utilizando un sistema automático de biopsia por punción (por ejemplo, *tru-cut* o pistola de biopsia).<sup>1</sup>

#### Tratamiento del rechazo agudo mediado por linfocitos T

Dado que tan sólo en unos pocos ensayos aleatorizados se han investigado diferentes opciones terapéuticas para este problema clínico, el tratamiento se basa principalmente en la experiencia empírica más que en datos clínicos. Debe administrarse metilprednisolona (500 mg a 1 g) por vía intravenosa en un pulso al día durante 3 días. La anuria o un aumento brusco de la creatinina sérica pueden indicar un rechazo resistente a los esteroides y la necesidad de un segundo ciclo de 3 días de tratamiento con metilprednisolona en pulsos. Además, ha de reevaluarse la inmunodepresión basal para garantizar una exposición adecuada a los medicamentos.

En caso de rechazo grave debe contemplarse una conversión de ciclosporina a tacrolimus. Los medicamentos biológicos eliminadores de linfocitos T, como GAL o anticuerpo monoclonal anti-CD3 (OKT3), pueden considerarse en los casos resistentes a esteroides graves. Cuando se utilizan productos biológicos hay que reducir o suspender otros tipos de inmunodepresión y controlar a diario los linfocitos T para reducir al mínimo la dosis del biológico. Antes de intensificar la inmunodepresión, sobre todo antes del uso de medicamentos eliminadores de linfocitos T, hay que evaluar de manera crítica el pronóstico del injerto con respecto a los riesgos de la inmunodepresión intensificada. Hay que asesorar debidamente al paciente.

#### Tratamiento del rechazo humoral agudo (RHuA)

El RHuA se trata de forma parecida al rechazo mediado por linfocitos T. El tratamiento se basa en estudios retrospectivos y directrices terapéuticas empíricas. El tratamiento con un bolo de esteroides (al menos 500 mg/día durante 3 días) o la conversión al tratamiento con tacrolimus con unas concentraciones mínimas > 10 ng/ml son frecuentes. Aunque los medicamentos eliminadores de linfocitos T parecen tener un valor limitado, existen varias series retrospectivas de casos y un pequeño ensayo prospectivo en niños y adolescentes que describen el uso satisfactorio del anticuerpo

anti-CD20 rituximab. Sin embargo, no se han publicado más estudios prospectivos y no se han evaluado dosis, efectos secundarios ni parámetros de eficacia en una cohorte más amplia con un seguimiento suficiente. En la mayoría de los centros también se intenta eliminar los anticuerpos mediante plasmaféresis o columnas de inmunoadsorción. Algunas series de casos retrospectivas y prospectivas indican claramente su eficacia, aunque varían mucho los detalles de los procedimientos.

Algunos centros recomiendan el uso de inmunoglobulina intravenosa, que puede modular o inhibir la producción de anticuerpos. Las dosis varían mucho a partir de 0,2-2,0 g/kg de peso. No se han publicado estudios comparativos. Diversos regímenes tienen eficacia probada en el RHuA. Sin embargo, la ausencia de datos firmes no permite emitir recomendaciones basadas en pruebas científicas con respecto al tratamiento, excepto un efecto beneficioso de la eliminación precoz de los anticuerpos.<sup>19</sup>

## VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Tipo de donantes de riñón	Persona que previamente informada accede a entregar su riñón	Vivo Cadavérico	Nominal
Régimen de terapia de inducción inmunosupresora	Protocolos farmacológicos utilizados para inducir una respuesta de inmunosupresión en un paciente trasplantado	Triple terapia (inhibidor de la calcineurina, esteroides y anti proliferativo. Cuádruple terapia incluyendo un anticuerpo monoclonal.	Nominal

		Cuádruple terapia incluyendo anticuerpo policlonal	
Poblaciones inmunosusceptibles	Son grupos de personas con condiciones o patologías de base que causan deficiencia en su sistema inmunológico	Pacientes pediátricos. Pacientes diabéticos. Pacientes co-infectados con VHC. Re trasplantados. Otros.	Nominal
Tasa de infecciones oportunistas	Cantidad de Invasión de agentes patógenos en los tejidos de un organismo de una persona susceptible	Número de infecciones que se presenten entre el número de pacientes trasplantados	Razón
Tasa de rechazo agudo	Es el número de receptores de trasplante que desarrollen alguna reacción inmunológica contra	Por ciento de pacientes que presenten rechazo del injerto confirmado en una biopsia	Numérica

	el órgano recibido		
Tiempo de hospitalización post quirúrgico	Duración que el paciente dura en el centro de salud luego de la cirugía	No. De días de estancia en el hospital luego de la cirugía	Numérico
Compatibilidad HLA donante-receptor.	Es aquel tipo de compatibilidad inmunológica que presentan los órganos a intercambiar	Compatibilidad optima: Más de 5 HLA compatibles  Compatibilidad sub optima: Menos de 5 HLA compatibles	Numérica
Efectividad de la terapia	Capacidad de conseguir el resultado que se busca con algun tipo de tratamiento	-Efectiva -No efectiva	Nominal

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

### VII.1. Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal. Con el propósito de realizar una comparación de los regímenes de inducción de terapia inmunosupresora posterior a un trasplante renal que asisten al Hospital General Plaza de la Salud (HGPS) en el periodo comprendido entre Noviembre 2018–Julio 2019. (Ver anexo XII.1. Cronograma).

### VII.2. Área de estudio

El estudio tuvo lugar en el Hospital General de la Plaza de la Salud, localizado en la Av. Ortega y Gasset, Ensanche La Fe, Distrito Nacional, República Dominicana. Delimitado, al este, por la avenida Ortega y Gasset; al oeste, por la calle Pepillo Salcedo; al norte, por la calle recta final; al sur, por la avenida San Martín (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



### VII.3. Universo

Todos los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente por un trasplante renal en el periodo Noviembre 2018 - Julio 2019, en el Hospital General Plaza de la Salud.



#### VII.4. Muestra

Todos los pacientes a los que se le aplique terapia inmunosupresora inductiva posterior a un trasplante renal en el periodo de Noviembre 2018 - Julio 2019, en el Hospital General Plaza de la Salud.

#### VII.5. Criterios

##### VII.5.1. De inclusión

- No se discrimina por edad, sexo, tiempo en terapia de diálisis o comorbilidades asociadas.
- Fecha de trasplante establecida.

##### VII.5.2. De exclusión

- Pacientes con alguna condición inmunológica grave.

#### VII.6. Instrumento de recolección de datos

Se diseñó un instrumento con preguntas relacionadas a número de record, causa de insuficiencia renal crónica, tiempo en terapia de diálisis, fecha de la cirugía, tipo de donante, terapia inmunosupresora aplicada, tasa de filtrado glomerular, valoración de rechazo agudo evaluado por biopsia, evaluación de la tasa de infecciones con las distintas terapias inmunosupresoras, tiempo de hospitalización y de recuperación de la función renal y la efectividad en pacientes inmunosensibles. Contiene datos socio-demográficos, tales como: edad, sexo y enfermedad subyacente. (Ver anexo XII.2 instrumento de recolección de datos).

#### VII.7. Procedimiento

Se sometió el anteproyecto al departamento de investigación de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) y del Hospital General de la Plaza de la Salud para su revisión y aprobación. Luego de obtener los permisos correspondientes, continuamos con la identificación de los pacientes en el posquirúrgico del trasplante

renal para seleccionar a aquellos pacientes que cumplen los criterios de inclusión para participar en el estudio. Se estuvo entrevistando y aplicando el instrumento de recolección de datos anexo a este trabajo con el fin de saber sus datos generales, característicos y tipos de terapia de inmunosupresión, se estuvo dando seguimiento semanalmente a los casos, observando la evolución y describiendo el estado del paciente desde la cirugía hasta que concluyó el tiempo de hospitalización del post quirúrgico.

#### VII.8. Tabulación

Las operaciones de tabulación de la información fueron ejecutadas a través de Microsoft Word y Excel para el diseño y manejo de datos.

#### VII.9. Análisis

Los datos recolectados fueron analizados, utilizando la medida de tendencia central.

#### VII.10. Consideraciones éticas

El estudio fue realizado bajo las normativas éticas internacionales, tomando en cuenta los principios establecidos en la declaración de Helsinki<sup>20</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).<sup>21</sup>

Todos los datos recuperados en nuestro estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A su vez, la identidad de los/as pacientes contenida en los expedientes clínicos fueron protegidos en todo momento, manejándose los datos que potencialmente pudieran identificar a cada paciente de manera desvinculada del resto de la información proporcionada en el instrumento.

Toda información incluida en el texto del presente trabajo de grado, tomada de otros autores, fueron justificados por su llamada correspondiente.

## VIII. RESULTADOS:

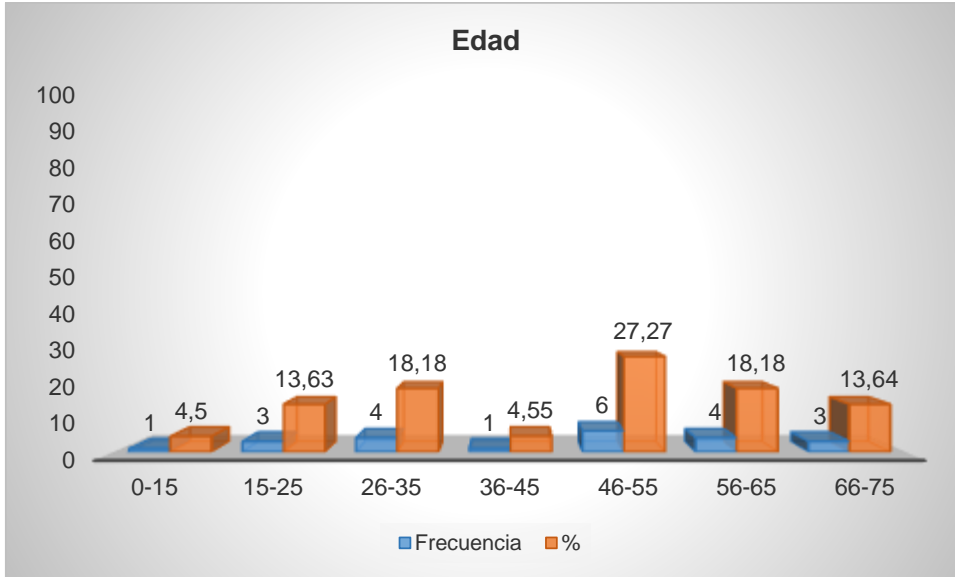
Cuadro 1. Distribución de edad en pacientes con trasplante renal por insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Edad	Frecuencia	%
0-15	1	4.5
15-25	3	13.63
26-35	4	18.18
36-45	1	4.55
46-55	6	27.27
56-65	4	18.18
66-75	3	13.64
Total	22	100

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Se evidenció que el rango de edad más frecuente de los pacientes que se les hizo trasplante renal por insuficiencia renal crónica fue 46-55 años de edad, representando un 27.27 por ciento de los casos, seguido por los rangos de 26-35 y 56-65 años de edad que representan el 18.18 por ciento. Además, los pacientes con edad de 15-25 y 66-75 años representaron un 13.64 por ciento y finalmente el rango de 36-45 años de edad obtuvieron un 4.55 por ciento.

Gráfico 1. Distribución de edad en pacientes con trasplante renal por insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.



Fuente: Cuadro 1

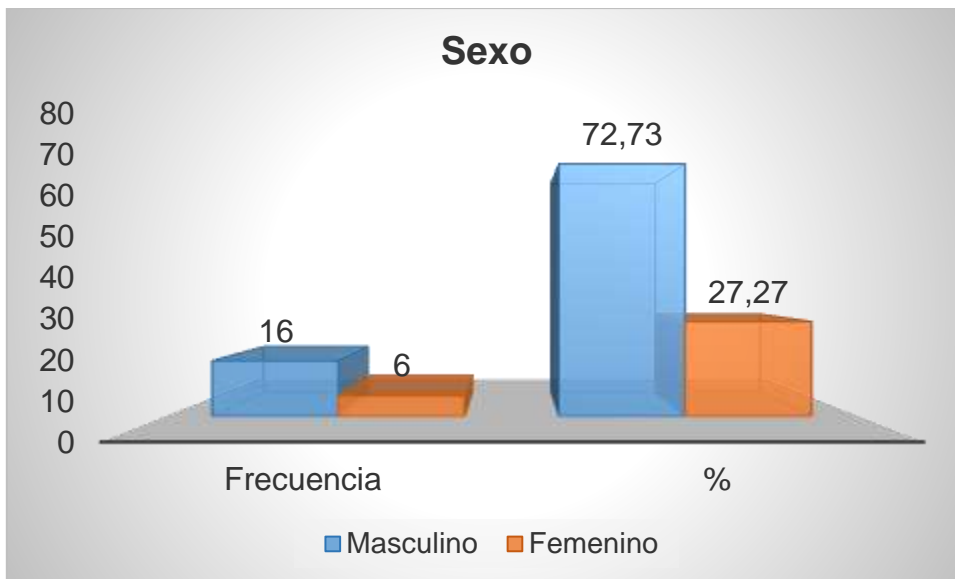
Cuadro 2. Distribución de sexo en pacientes con trasplante renal por insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	16	72.73
Femenino	6	27.27
Total	22	100

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

El 72.73 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino y el 27.27 por ciento era femenino.

Gráfico 2. Distribución de sexo en pacientes con trasplante renal por insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.



Fuente: Cuadro 2

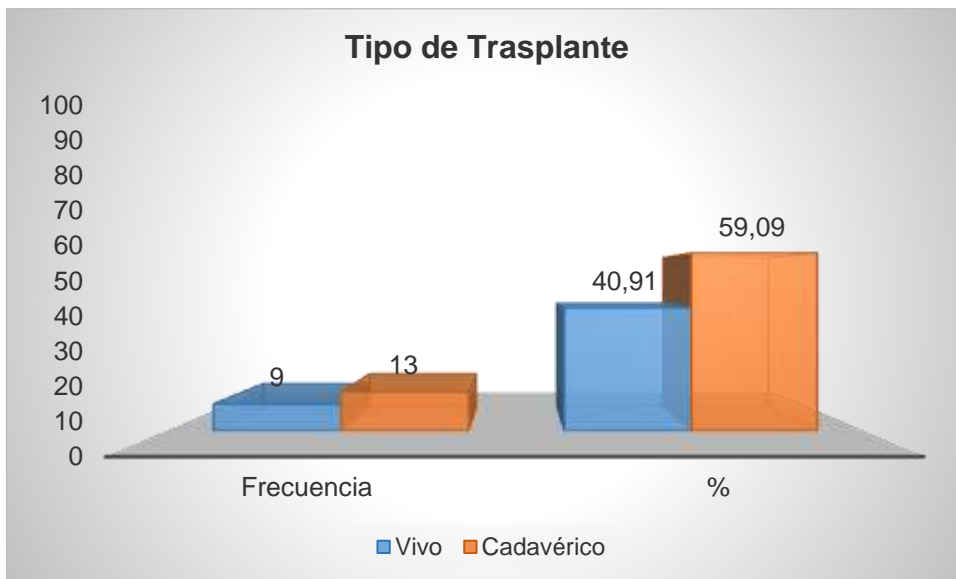
Cuadro 3. Distribución del tipo de trasplante realizado a los pacientes con insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Tipos de trasplante	Frecuencia	%
Vivo	9	40.91
Cadavérico	13	59.09
Total	22	100

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

El 59.09 por ciento de los pacientes recibieron un trasplante cadavérico y el 40.91 por ciento, trasplante de donante vivo.

Gráfico 3. Distribución del tipo de trasplante realizado a los pacientes con insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.



Fuente: Cuadro 3

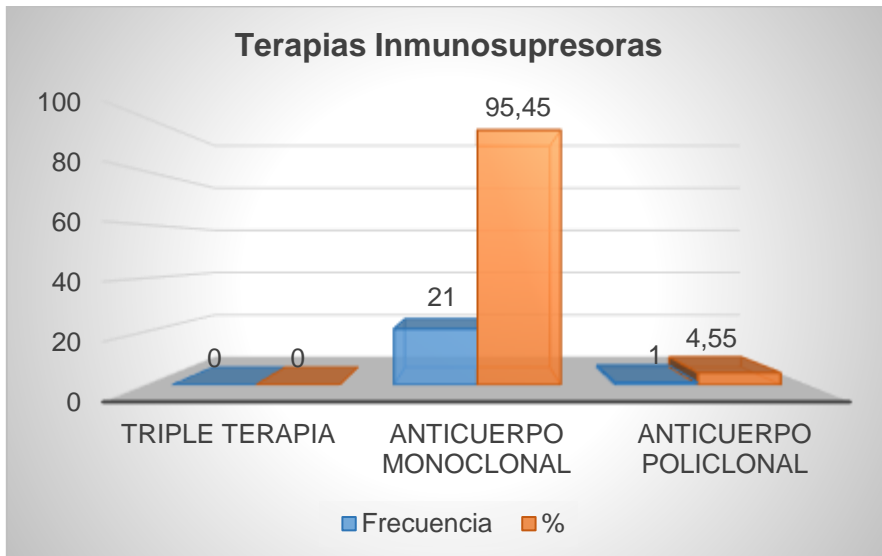
Cuadro 4. Distribución del régimen de terapia de inducción inmunosupresora aplicadas a los pacientes con trasplante renal por insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Terapias aplicadas	Frecuencia	%
Cuádruple terapia incluyendo anticuerpo monoclonal	21	95.45
Cuádruple terapia incluyendo anticuerpo policlonal	1	4.55
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100</b>

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Entre los pacientes incluidos en la muestra, las terapias aplicadas fueron: cuádruple terapia con anticuerpo monoclonal, aplicada a un 95.45 por ciento de los pacientes; la cuádruple terapia incluyendo anticuerpo policlonal, aplicada a un 4.55 por ciento.

Gráfico 4. Distribución del régimen de terapia de inducción inmunosupresora aplicadas a los pacientes con trasplante renal por insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.



Fuente: Cuadro 4

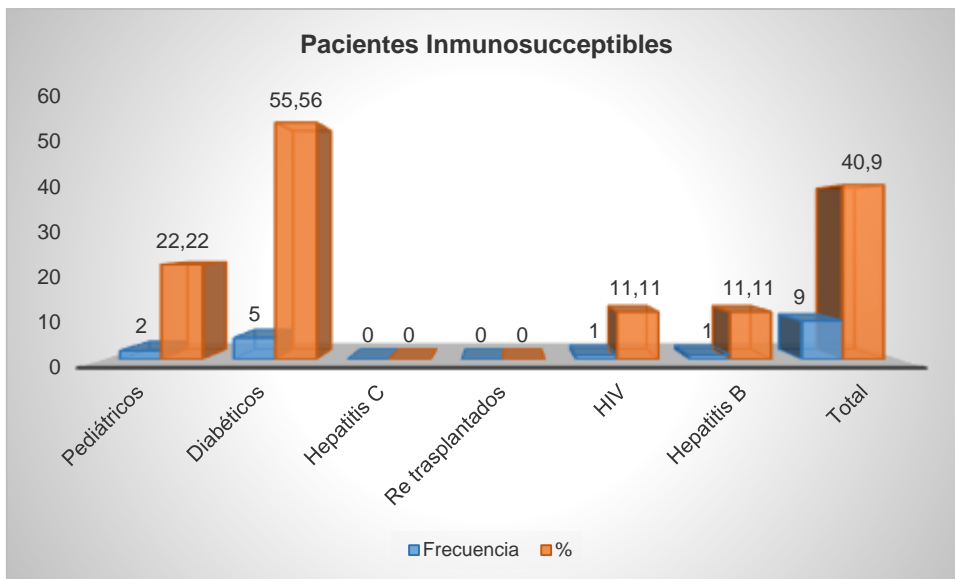
Cuadro 5. Distribución de las poblaciones inmunosusceptibles en los pacientes a trasplantar con insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Tipo de inmunosusceptibilidad	Frecuencia	%
Pacientes pediátricos	2	22.22
Pacientes diabéticos	5	55.56
Pacientes infectados con Virus Hepatitis C	0	0
Pacientes re trasplantados	0	0
Pacientes con Virus Inmuno deficiencia Humana	1	11.11
Pacientes con Virus Hepatitis B	1	11.11
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Se evidenció que el tipo de inmunosupresión más frecuente de los pacientes que se les hizo trasplante renal por insuficiencia renal crónica fue Diabetes Mellitus, representando un 55.56 por ciento de los casos, seguido por los pacientes pediátricos, que representan el 22.22 por ciento. Además, los pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y pacientes con el Virus de la Hepatitis B representan un 11.11 por ciento y finalmente no se registraron pacientes re trasplantados, con el Virus de la Hepatitis C u otros tipos de inmunosupresión.

Gráfico 5. Distribución de las poblaciones inmunosusceptibles en los pacientes a trasplantar con insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.



Fuente: Cuadro 5



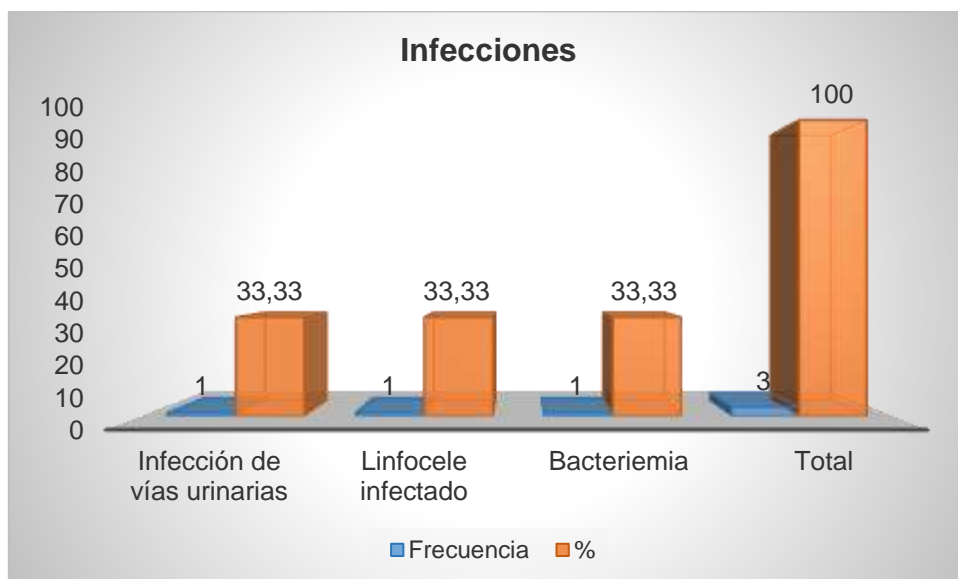
Cuadro 6. Distribución de infecciones oportunistas en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Tipos de infecciones	Frecuencia	%
Infección de vías urinarias.	1	33.33
Linfocele infectado.	1	33.33
Bacteriemia.	1	33.33
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>100</b>

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Entre los veintidós pacientes incluidos en la muestra, solo tres presentaron complicaciones del tipo infeccioso. La infección de vías urinarias, un linfocele infectado y una bacteriemia se presentaron una en cada paciente de la distribución, para un porcentaje de 33.33 por ciento para cada uno.

Gráfico 6. Distribución de infecciones oportunistas en el Hospital General de la Plaza de la Salud.



Fuente: Cuadro 6

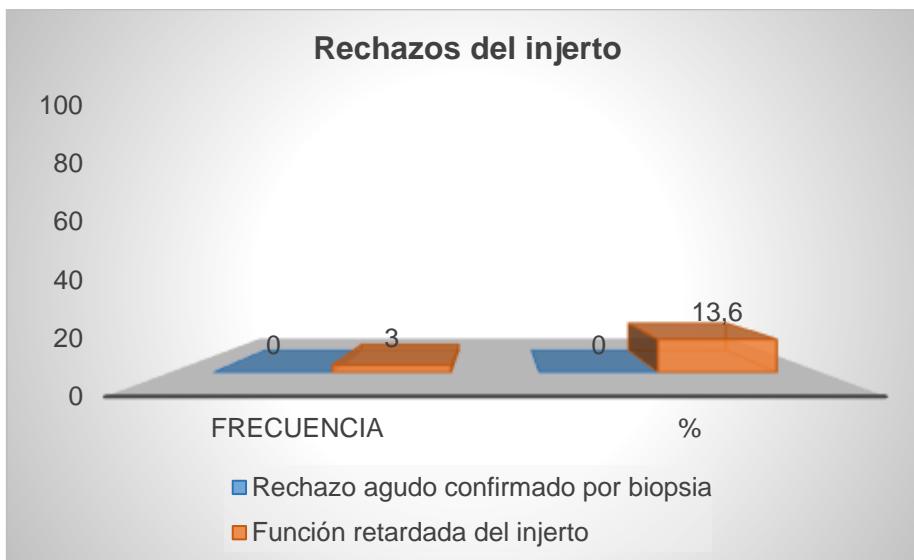
Cuadro 7. Distribución del rechazo agudo confirmado por biopsia en los pacientes con trasplante renal por insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Rechazo del injerto	Frecuencia	%
Rechazo agudo confirmado por biopsia	0	0
Función retardada del injerto	3	13.6%
Total	22	100

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Entre los pacientes agregados a la distribución, el 13.6 por ciento presentaron una función retardada del injerto. Ninguno de los pacientes de la muestra tuvo rechazo del riñón trasplantado.

Gráfico 7. Distribución del rechazo agudo confirmado por biopsia en los pacientes con trasplante renal por insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.



Fuente: Cuadro 7

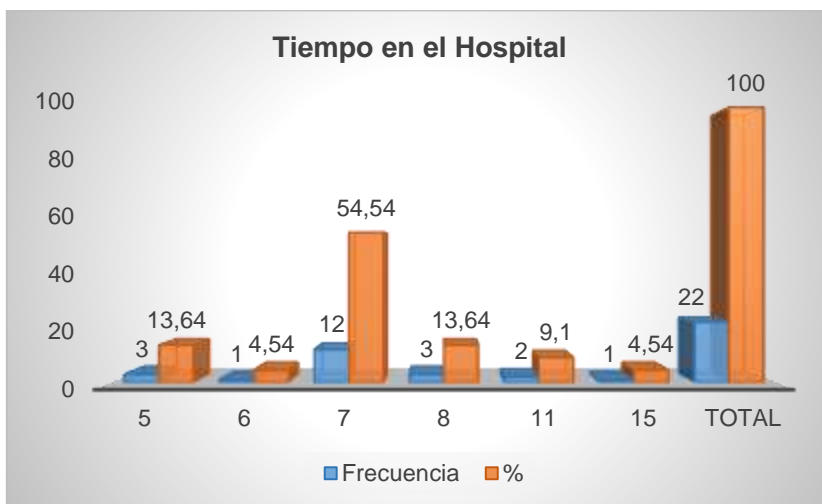
Cuadro 8. Distribución del tiempo de hospitalización en los pacientes con trasplante renal por insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Tiempo de hospitalización en días.	Frecuencia	%
5	3	13.64
6	1	4.54
7	12	54.54
8	3	13.64
11	2	9.1
15	1	4.54
Total	22	100

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Se evidenció que el tiempo de hospitalización más común entre los pacientes que se les hizo trasplante renal por insuficiencia renal crónica fue de 7 días, representando un 54.54 por ciento de los casos, seguido por 5 y 8 días, que representan un 13.64 por ciento cada uno. Además, los pacientes con 11 días de hospitalización representan un 9.1 por ciento y finalmente los pacientes ingresados por 6 y 15 días representan un 4.54 por ciento cada uno.

Gráfico 8. Distribución del tiempo de hospitalización en los pacientes con trasplante renal por insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.



Fuente: Cuadro 8

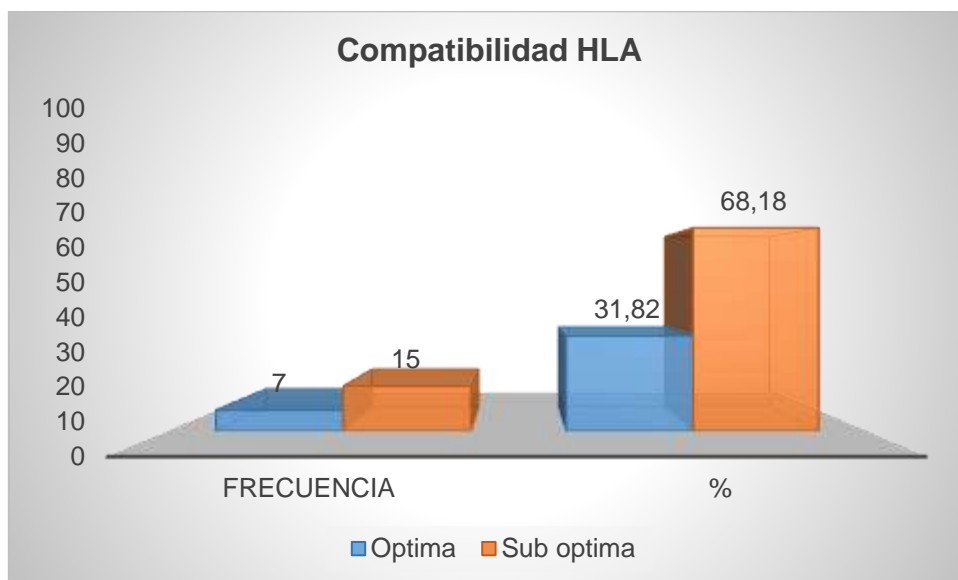
Cuadro 9. Distribución de la compatibilidad HLA donante-receptor entre los donantes y los pacientes a trasplantar con insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Compatibilidad HLA donante receptor	Frecuencia	%
Optima	7	31.82
Sub optima	15	68.18
Total	22	100

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

El 68.18 por ciento de los pacientes recibieron un trasplante con una compatibilidad HLA Sub-óptima, mientras que el 31.82 por ciento tuvieron una compatibilidad HLA óptima.

Gráfico 9. Distribución de la compatibilidad HLA donante-receptor entre los donantes y los pacientes a trasplantar con insuficiencia renal crónica en el Hospital General de la Plaza de la Salud.



Fuente: Cuadro 9

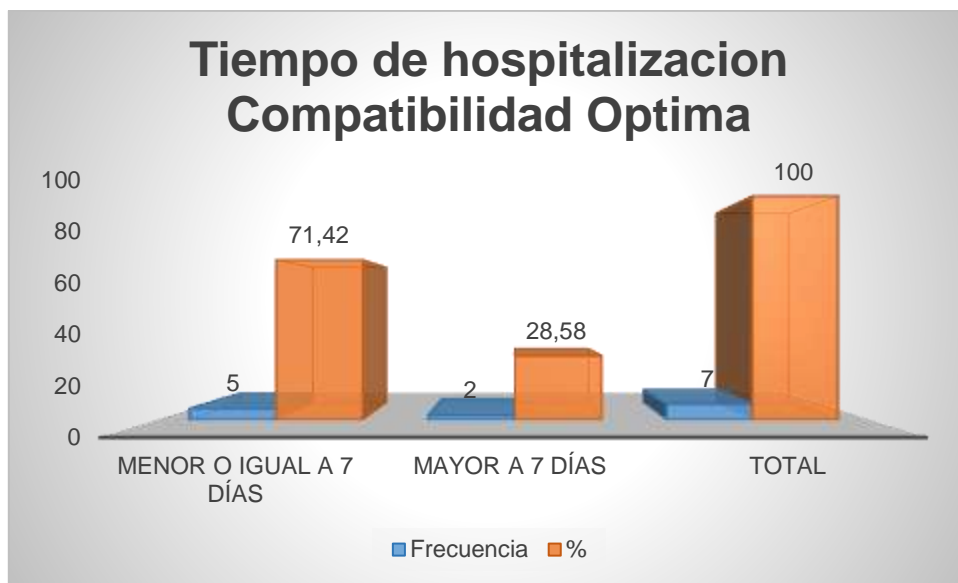
Cuadro 10 Efectividad de las terapias inductoras según el tiempo de hospitalización en los pacientes con compatibilidad Optima.

Tiempo de hospitalización en pacientes con Compatibilidad HLA Optima	Frecuencia	%
Menor o igual a 7 días	5	71.42
Mayor a 7 días	2	28.58
Total	7	100

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Se evidenció que el tiempo de hospitalización menor o igual a 7 días con una compatibilidad optima, representan un 71.42, mientras que los pacientes con un tiempo de ingreso mayor a 7 días con una compatibilidad optima, representan el 28.58 restante.

Gráfico 10 Efectividad de las terapias en pacientes con compatibilidad HLA Optima



Fuente: Cuadro 10

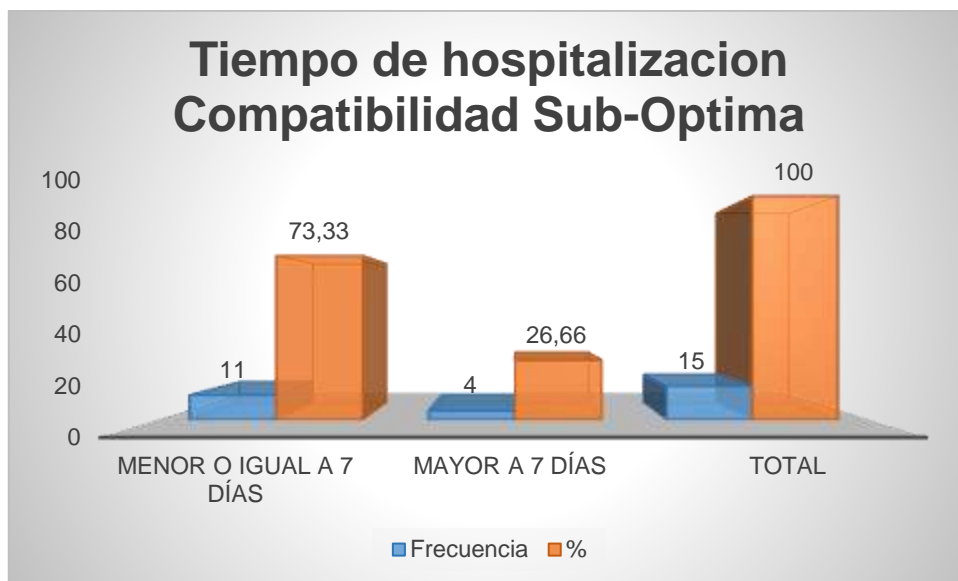
Cuadro 11. Efectividad de las terapias inductoras según el tiempo de hospitalización en los pacientes con Compatibilidad Sub-Optima.

Tiempo de hospitalización en pacientes con compatibilidad HLA Sub-optima	Frecuencia	%
Menor o igual a 7 días	11	73.33
Mayor a 7 días	4	26.66
Total	15	100

Fuente: Formulario aplicado a los pacientes con trasplante renal en el Hospital General de la Plaza de la Salud.

Se evidenció que el tiempo de hospitalización menor o igual a 7 días con una compatibilidad sub-optima fue donde se encontró la mayor cantidad de los pacientes, representando un 73.33 por ciento de los casos, seguido por los pacientes con 7 días o más de hospitalización con una compatibilidad sub-optima que representan un 26.66.

Gráfico 11. Efectividad de las terapias inductoras según el tiempo de hospitalización en los pacientes con Compatibilidad Sub-Optima.



Fuente: Cuadro 11

## IX. DISCUSIÓN

En base a los resultados obtenidos en este estudio, se puede observar que, de 22 pacientes tomados como muestra para esta investigación, la distribución de edades de pacientes sometidos a trasplante fue muy parecida correspondiendo a un 27.27 para el grupo de 46-55 años de edad, 18.18 para los rangos entre 26-35 y 56-65 años de edad, un 13.64 por ciento para 15-25 y 66-75 años y finalmente el rango de 36-45 años de edad obtuvieron un 4.55 por ciento. Estos resultados expresan que los trasplantes de riñón se realizan en casi todos los rangos de edad. Resultados parecidos refleja el estudio publicado por Monteverde, et al. (2016) en donde realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, incluyendo todos los pacientes con trasplante renal en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan en Argentina desde el año 2002 hasta el 2016. De 431 pacientes, 44 (10%) tenían edad menor a 6 años, 179 (42%) entre 6 y 12 años, y 208 (48%) >12 años.<sup>27</sup>

De los pacientes trasplantados, el 72.73 por ciento eran del sexo masculino y el 27.27 por ciento era femenino. Estos resultados muestran un fuerte parecido con los obtenidos por Mesquita, et al. (2017) en un estudio epidemiológico sobre los pacientes en la lista de espera o sometidos a trasplante renal en Sao Paulo, en donde de una muestra de 12,425 pacientes el (59.6%) eran de sexo masculino.<sup>28</sup>

Con relación al tipo de donantes utilizados por el programa de trasplante en el Hospital General de la Plaza de la Salud. El 59.09 por ciento de los pacientes recibieron trasplante de donante cadavérico y el 40.91 por ciento, trasplante de donante vivo. Luego de tres meses de iniciado el estudio se incorporaron los protocolos de trasplantes por donantes cadavéricos, por lo que las cifras de trasplantes de este tipo sobrepasaron rápidamente al trasplante de donante vivo. Estos resultados se deben a que un solo donante cadavérico puede proporcionar dos órganos para distintos receptores.

Las terapias de inducción inmunosupresoras regulan el sistema inmune del receptor de órgano y evita el rechazo por parte de los sistemas de defensas del cuerpo sobre el órgano nuevo que se introduce en el paciente. Las terapias de inducción han sido muy desarrolladas incorporando anticuerpos monoclonales anti-receptores de interleucina 2 (IL-2) como es el basiliximab, un fármaco muy utilizado como terapia inductora debido a su accesibilidad y precio. En comparación con los anticuerpos policlonales anti-timocitos del conejo, fármacos muy avanzados y efectivos. Un 95.45 por ciento de los pacientes incluidos en la muestra reciben cuádruple terapia con anticuerpo monoclonal, es decir triple terapia inmunosupresora e inducción con basiliximab. Entre los pacientes que reciben la cuádruple terapia incluyendo timoglobulina, son un 4.55 por ciento, aplicado a un paciente pediátrico que presentó función retardada del injerto que recibía basiliximab y fue cambiado por el caso especial a timoglobulina, sugiriendo el uso reservado de esta terapia para casos delicados, como función retardada del injerto donde se ha demostrado ser más efectivo según el estudio realizado por Masset C., et al. (2019), donde 204 pacientes fueron incluidos en el grupo BSX y 179 en el grupo ATG y la aparición de función retardada del injerto fue significativamente mayor en el grupo BSX (23% vs 15%,  $p = 0.04$ ) debido a los niveles mínimos más altos de Tacrolimus en el mes<sup>29</sup>. Sin embargo, Huang H., et al. (2016)<sup>30</sup>, en un estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado, controlado que incluye 213 casos de trasplante renal. 108 casos con 20 mg de inducción de basiliximab y los otros 105 casos comprendieron el grupo de globulina antitimocito de conejo (grupo rATG). Todos los pacientes fueron seguidos durante 3 años. Las tasas de rechazo agudo en el grupo IL2Ra y el grupo ATG fueron 5.6 y 3.8% ( $P = 0.781$ ), y las diferencias en las tasas de función retardada del injerto, la pérdida de injerto y la muerte fueron insignificantes entre los grupos.<sup>30</sup>

De los pacientes con estados de salud que los hagan susceptibles inmunológicamente y que por lo tanto aumenten las complicaciones de las terapias inmunosupresoras, provocando casos de infecciones y rechazo, un 55.56 por ciento padece Diabetes Mellitus, el 22.22 por ciento representan los pacientes pediátricos, un 11.11 por ciento, los pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y pacientes con el Virus de la Hepatitis y ningún paciente del grupo de re trasplantados, ni



con el Virus de la Hepatitis C u otros tipos de inmunosupresión. Demostrando al grupo de Diabetes como la mayo comorbilidad asociada a estos pacientes. Pérez B., et al. (2015) obtuvo resultados cuando se asocian comorbilidad y efectos secundarios del tratamiento en donde la hipertensión arterial representa un (65,4%), y diabetes (54%).<sup>31</sup>

La variable de hipertensión no es objeto de estudio en el presente trabajo, puesto que, solo se investigaron las comorbilidades asociadas a inmunocompromiso.

Entre las complicaciones del tipo infeccioso solo están presentes en un (13.63%) de los pacientes. Las complicaciones encontradas en este grupo fueron, la infección de vías urinarias, un linfocele infectado y una bacteriemia de un curso complicado con sepsis grave que llevo a la muerte del paciente por falla hepática fulminante. Para un porcentaje de 33.33 por ciento para cada una de estas complicaciones en pacientes que presentaron infección. En un estudio realizado por Yao X., et al. en (2016), sobre la evaluación del comportamiento del basiliximab como terapia de inducción en 33 pacientes trasplantados en china. Los resultados en cuanto a la aparición de infecciones se muestran en (24.24%) de los casos, cifras no tan alejadas de nuestros resultados, sin embargo, difieren en que de este grupo de casos las principales infecciones fueron de tipo pulmonar en un (75%) de los casos<sup>32</sup>. La comparación resulta ser efectiva con nuestro estudio debido a que la mayoría de los casos utiliza la terapia de basiliximab como inducción, pero el tiempo de seguimiento de esos pacientes fue evaluado a un año y en un país con condiciones ambientales, bacteriológicas y de saneamientos distintas.

En relación con fallos en la función del injerto, el (13.6%) presentaron una función retardada del injerto. Ninguno de los pacientes de la muestra presenta rechazo del riñón trasplantado para el tiempo de evaluación de inducción del estudio de 7 días, tiempo que no es considerado suficiente para medir presentación de rechazo, pero que es adecuado para evaluar la función de la terapia de inducción sobre los pacientes. En contraste a estos resultados en el estudio presentado por Yao X., et al. en (2016), sobre la efectividad del basiliximab, mostró un total de (9.1%) de rechazos agudos del injerto en un tiempo de seguimiento a un año.<sup>32</sup>

El tiempo de hospitalización de 7 días estuvo representando por un 54.54 por ciento de los casos, seguido por 5 y 8 días, que representan un 13.64 por ciento cada uno. Además, los pacientes con 11 días de hospitalización representan un 9.1 por ciento y finalmente los pacientes ingresados por 6 y 15 días representan un 4.54 por ciento cada uno. El tiempo de hospitalización refleja que la estabilidad de los pacientes, ausencia de complicaciones relacionadas a la cirugía y efectividad de la terapia de inducción fue lo que predominó en la mayoría de los casos.

La compatibilidad HLA fue evaluada en base al número de alelos compatibles y clasificado en grupos de compatibilidad óptima para los pacientes con 5 alelos o más compatibles, y compatibilidad sub-óptima para el grupo con menos de 5 alelos compatibles. 68.18 por ciento de los pacientes recibieron un trasplante con una compatibilidad HLA Sub-óptima, mientras que el 31.82 por ciento tuvieron una compatibilidad HLA óptima. No se clasificaron los alelos en base a la frecuencia de presentación de los alelos como lo presenta Flórez et al. (2016).<sup>33</sup> Sin embargo, los estos resultados demuestran la posibilidad de la realización de trasplantes en pacientes con poca compatibilidad. Resultados parecidos fueron expuestos por Fernández, et al., en un estudio publicado en España (2017), donde demostraron que, de 32 pacientes, el trasplante renal de donante vivo HLA incompatible tras la desensibilización fue posible en el (71,9%).<sup>34</sup>

El tiempo de hospitalización es considerada la variable más acertada y acorde al tiempo de seguimiento de la metodología del estudio, por lo tanto, el comportamiento de las terapias de inducción inmunosupresoras y su efectividad frente a las complicaciones y comorbilidades es evaluada en base al estudio presentado por Borroto (2015). Un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal, que abarcó los trasplantes renales efectuados desde 1984 al 1 de enero de 2013 en Cuba a sujetos mayores de 15 años y que sobrevivieron al año. La mayor edad del donante y el receptor, el donante cadáver, la diabetes mellitus y la poliquistosis renal, la aparición de necrosis tubular aguda, rechazo y nefrotoxicidad por ciclosporina A condicionaron mayor tiempo de ingreso y menor función del injerto al alta<sup>35</sup>. A este factor tiempo se agrega la comparación inmunológica no modificable como lo es la compatibilidad HLA de los pacientes

trasplantados, se observa que un 71.42 por ciento de pacientes con compatibilidad optima tienen un tiempo de hospitalización menor o igual a 7 días, representan, y un tiempo de ingreso mayor a 7 días representado por el 28.58 por ciento restante. Por otro lado, se evidencia que el tiempo de hospitalización menor o igual a 7 días con una compatibilidad sub-optima fue donde se encontró la mayor cantidad de los pacientes por igual, representando un 73.33 por ciento de los casos, seguido por los pacientes con 7 días o más de hospitalización con una compatibilidad sub-optima que representan un 26.66. Estos resultados que existe efectividad y seguridad en las terapias de inducción inmunosupresora utilizados en el programa de trasplante del Hospital Plaza de la Salud.

## **X. CONCLUSIONES**

1. El rango de edad más frecuente de pacientes al que se les hizo trasplante renal por insuficiencia renal crónica fue 46-55 años, representando un 27.27 por ciento de los casos.
2. El 72.73 por ciento de los pacientes correspondió al sexo masculino y el 27.27 por ciento al sexo femenino.
3. El 59.09 por ciento de los pacientes recibieron un trasplante cadavérico y el 40.91 por ciento, trasplante de donante vivo.
4. La terapia de inducción inmunosupresora más aplicada fue la cuádruple terapia con anticuerpo monoclonal, representando un 95.45 por ciento de los pacientes.
5. La inmunosusceptibilidad más frecuente entre los pacientes tratados con trasplante renal por insuficiencia renal crónica fue la Diabetes Mellitus, representando un 55.56 de los casos.
6. El 59.09 por ciento de los pacientes recibieron un trasplante cadavérico y el 40.91 por ciento, trasplante de donante vivo.
7. Entre los pacientes agregados a la distribución, el 13.6 por ciento presentaron una función retardada del injerto. Ninguno de los pacientes de la muestra tuvo rechazo del riñón trasplantado.
8. El tiempo de hospitalización promedio entre los pacientes que se les hizo trasplante renal por insuficiencia renal crónica fue de 7 días.
9. El 68.18 por ciento de los pacientes recibieron un trasplante con una compatibilidad HLA Sub-óptima.
10. El 68.18 por ciento de los pacientes recibieron un trasplante con una compatibilidad HLA Sub-óptima.

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. A los centros de salud a nivel nacional continuar los esquemas de inducción para la inmunosupresión postrasplante renal, teniendo en cuenta la baja tasa de rechazo de las terapias aplicadas según los protocolos actuales.
2. Seguir realizando investigaciones que promuevan la implementación de más programas nacionales de trasplantes ya que existe buena seguridad en las terapias de inducción inmunológicas logrando baja tasa de rechazos en la mayoría de los pacientes.
3. A las autoridades de nuestro país realizar acciones de promoción de una alimentación saludable y el ejercicio para mejorar y prevenir los casos presentes de Diabetes Mellitus e hipertensión arterial y futura insuficiencia renal por las mismas.
4. Crear un presupuesto nacional destinado a la implementación de programas de trasplantes en el servicio de la red pública para los más necesitados.

## XII. REFERENCIAS

- 1 Germán Gamarra, Jaime Gómez. Rechazo en pacientes con trasplante renal. Act Med Colombiana [Internet]. 2009 [citado 27 junio 2018]. (1): 244-246. Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/05-1991-03-.pdf>
- 2 Francisco López Medrano, Amado Andrés Belmonte, Carlos Lumbreras Bermejo, José María Morales Cerdán, Dolores Burgos Rodríguez, José María Aguado Rodríguez. Inmunosupresión en trasplante renal. Nefrología al día. 2015. 44(1): 750.
- 3 F. Ortega, M. Arias, J.M. Campistol, R. Matesanz, J.M. Morales. Trasplante Renal. España: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- 4 Krista LL, Mark AS, Huiling X, Daniel CB. Seguridad y eficacia a largo plazo de la inducción de globulina antitimocítica. Trials [internet]. 2015 [citado 29 jun 2018]; 16: 365. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0891-y>
- 5 Christian LT, Marlene CC, Alexis PR, Juan PV. Uso de timoglobulina y de basiliximab en terapia de inducción de inmunosupresión en trasplante renal. Rev. Cub. de Uro [internet]. 2017 [citado 29 jun 2018]; 6(1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcuburol/rcu-2017/rcu171b.pdf>
- 6 Lucía VR, Ernesto SM, Luis BF, Pedro ML, Gustavo MM. Experiencia mexicana con el uso de terapia de inducción con timoglobulina en trasplante renal. Rev. Mex. De trasplante [internet]. 2017 [citado 29 jun 2018]; 6(2): 67-74. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2017/rmt172d.pdf>
- 7 Hector NV, Fernando EM, Enrique JC, MARCO LT, Eric RN. Terapia de inducción con basiliximab en trasplante renal. Rev. Mex. De trasplante [internet]. 2014 [citado 29 jun 2018]; 3(1): 12-16. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2014/rmt141c.pdf>
- 8 Álvaro VO, Mario AG, Federico OS, Humberto AG, Mario BB, Jaime RC. Cirugía Trasplantes. Yuluka Medicina. Primera edición. Medellín Colombia: Editorial Universidad de Antioquia; 2005.

- 9 L. Hernando Avendaño, P. Aljama García. M. Arias Rodríguez. C. Caramelo Díaz. J. Egido de los Ríos. S. Lamas Peláez. Nefrología Clínica. 3ra ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2008.
- 10 C. Valdés, F. Ortega. Avances en la calidad de vida relacionada con la salud y trasplante renal. Nefrología. 2010. 26(2): 160.
- 11 Guillermo Garcia Garcia, Paul Harden, Jeremy Chapman. El rol global del trasplante renal. Revista Renal. 2012; 32(1): 51-52.
- 12 Sandro F. Ávila-Pardo, Ernesto Soto Miranda, Luis F. Budar Fernández, Marco Méndez López, Enrique Hernández Maldonado. Terapia de inducción en trasplante renal. Revista mexicana de trasplantes. 2014 (citado el 29 de junio del 2018). 3(1): 23-24. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2014/rmt141e.pdf>.
- 13 F. Ortega, M. Arias, J.M Campistol, R. Matesanz, J.M. Morales. Trasplante renal. 1(1). Buenos Aires: Editorial medica panamericana. 2007. 298-300.0020.
- 14 J. Álvarez Grande. Historia del trasplante renal. Revista de investigación clínica. 2005; 30(1): 1-2.
- 15 Michel Latarjet, Alfredo Ruiz Liard. Anatomía humana. 2. 4a. Buenos aires, Bogotá, Caracas, Madrid, México, Porto alegre. Editorial medica panamericana. 2005.
- 16 Linda S. Constanzo. Fisiología. 1. 4a. Estados Unidos. Elsevier. 2011.
- 17 Carol Mattson Porth. Fisiopatología de Porth. 1. 7a. Estados Unidos. Editorial medica panamericana. 2008.
- 18 María Carlota Gonzalez-Bedat, Guillermo Rosa-Diez, Alejandro Ferreiro. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. Nefrologia latinoamericana [Internet]. 2017 [11 julio 2018]. 14(1): 15-19. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2444903216300051>
- 19 T. Kälble, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M. Lucan et al. Guía clínica sobre el trasplante renal. European Association of Urology {internet}. 2010

- {6-7-2018}; 1104-1154. Disponibles en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/15-GUIA-CLINICA-SOBRE-TRANSPLANTE-RENAL.pdf>
- 20 wma.net [internet]. Helsinki, Finlandia: asociación médica mundial; 1964 [21 de marzo 2017; 20 de julio 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
- 21 Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016.
- 22 Sanmya RS, Antonio TB, Flávio GR, Luciano CP, Flávia RM. Prevalencia de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal en una unidad de cuidados intensivos. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2017 [10 de octubre 2018]; 29 (4): 436–443. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5764555/>
- 23 Luis A. Caicedo, Juan GV, Mauricio D, Óscar J. S, Eliana M, Ana A *et al*. Trasplante renal con HLA idéntico de donante vivo y cadavérico: experiencia de la Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia. Rev Colomb Cir [Internet]. 2016 [10 de octubre 2018]; 31:170-7. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v31n3/v31n3a4.pdf>
- 24 Gerlic CF, Maria HM. Niveles de paratohormona en pacientes pre y post trasplante renal en el hospital general de la plaza de la salud. Santo domingo. Escuela de medicina Universidad Pedro Henríquez Ureña. 2018.
- 25 Ariana Paola Canché-Arenas, Marco Reza-Orozco, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber. Calidad de vida en pacientes con trasplante renal del Hospital Ángeles del Pedregal. 2011 [12-10-2018]. 27(5):446-454. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim115f.pdf>.
- 26 Jorge Salcedo, Natalia Agudelo, María Isabel Baena. Seguimiento farmacoterapéutico durante la hospitalización a pacientes trasplantados en la



- fundación clínica Valle del Lili (Cali – Colombia). 2014 [12-10-2018]. 2(1): 12-18. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/690/69020102.pdf>.
- 27 Dres M, A. Díaz, J. Goldberg, A. P. Ramírez, J. P. Ibáñez, A. Chaparro, et al, Edad Al Momento Del Trasplante: ¿Quiénes Tienen Riesgo De Mala Evolucion? Medicina infantil [Internet]. 2016 [10 de julio 2019]; XXIII:79-85. Disponible en: [http://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2016/xxiii\\_2\\_079.pdf](http://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2016/xxiii_2_079.pdf)
- 28 Camilla MB, Rita LM, João EP, Agenor SF, Bartira AR. Perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para o transplante renal. Acta Paul enferm. [Internet]. 2017 [10 de julio 2019]; 30(3):280-6. Disponible en: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2955>
- 29 Masset C, Boucquemont J, Garandeau C, Buron F, Morelon E, Girerd S, et al. Terapia de inducción en pacientes ancianos de trasplante renal con bajo riesgo inmunológico. Transplantation [Internet]. 2019 [10 de julio 2019]; 103(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31283665>
- 30 Huang HF, Zhou JY, Xie WQ, Wu JY, Deng H, Chen JH. Basiliximab versus globulina antitimocítica de conejo como terapia de inducción para trasplantes renales relacionados con la vida: una experiencia en un solo centro. Int Urol Nephrol [Internet]. 2016 [10 de julio 2019]; 48(8):1363-1370. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170340>
- 31 Carolina PB, Carmen ME, Miriam E, Rodolfo CM. Factores asociados a calidad de vida relacionada con la salud de pacientes trasplantados de riñón. Enferm Nefrol [Internet]. 2015 [10 de julio 2019]; 18(3). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2254-28842015000300009](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842015000300009)
- 32 Xuping Y, Guobing W, Junjun W, Wenbo G. Basiliximab induction in kidney transplantation with donation after cardiac death donors. Exper and therap med. 2016 [10 de julio 2019]; 11:2541-2546.
- 33 Oscar F, Carmen C, Jenny P, Gerardo R, Julio F, Adolfo C. Compatibilidad HLA donante-receptor y probabilidades de trasplante renal en una población

- colombiana. Rev urosario [Internet]. 2016 [10 de julio 2019]; 14(2). Disponible en: <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/4937>
- 34 Constantino F, María C, Natacha L, Andrés L, Tamara F, Roi R, et al. Trasplante renal procedente de donante vivo HLA incompatible: Eficacia y pronóstico en 32 pacientes tras desensibilización. Nefrología (Madr.) [Internet]. 2017 [10 de julio 2019]; 37(6). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952017000600638](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952017000600638)
- 35 Gerardo BD, Carlos GD, Elena CC. Estadía hospitalaria prolongada y creatinemia al alta en el postrasplante renal inmediato. Causas y consecuencias en la evolución del injerto. Rev. Cubana med [Internet]. 2015 [10 de julio 2019]; 54(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232015000100005&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232015000100005&script=sci_arttext&lng=pt)

### XIII. ANEXOS

#### XIII.1. Cronograma

Actividades	Tiempo: 2018-2019	
Selección del tema	2018	Mayo
Búsqueda de referencias		Junio
Elaboración del anteproyecto		Julio-Octubre
Sometimiento y aprobación	2019-2018	Noviembre-
Ejecución de las encuestas		Junio
Tabulación y análisis de la información		Junio
Redacción del informe		Julio
Revisión del informe		Julio
Encuadernación		Agosto
Presentación		Septiembre

XIII.2. Instrumento de recolección de datos.

COMPARACIÓN DE LOS REGÍMENES DE INDUCCIÓN DE TERAPIA  
INMUNOSUPRESORA POS TRASPLANTE RENAL. HOSPITAL GENERAL DE LA  
PLAZA DE LA SALUD. NOVIEMBRE 2018-JULIO 2019.

Form. No. \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

-Edad:

-Sexo:

-Comorbilidades:

-Fecha de la cirugía:

-Tipo de donante: 1. Vivo \_\_\_\_ 2. Cadavérico \_\_\_\_

- ¿Padece de alguna de las siguientes condiciones que le haga susceptible inmunológicamente?

Diabetes mellitus

Edad pediátrica

Co-infección por hepatitis C (VHC)

Re trasplantado

Otros

-Tasa de filtrado glomerular pre-trasplante:

-Tasa de filtrado glomerular post trasplante:

- Compatibilidad HLA

Optima >90%  Subóptima <90%

-Esquema terapéutico de inducción inmunosupresora:

a) Triple terapia    
Sí No

b) Triple terapia más basiliximab    
Sí No

c) Triple terapia más timoglobulina    
Si No

-Complicaciones durante hospitalización:

-Resultados de biopsias control post quirúrgicas:

- ¿Presento Infecciones tempranas luego de la cirugía?:

Sí No

-Resultados de los cultivos en caso de infecciones:

-Tiempo de hospitalización:

- ¿Presento el paciente algún tipo de rechazo al injerto durante su hospitalización?

Sí No

- Si la respuesta es Si especifique cuando:

Primera semana  Segunda semana

Nombre del entrevistador:

Fecha:

Hora:

### XIII.3. Costos y recursos

XII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 sustentantes</li> <li>• 2 asesores (metodológico y clínico)</li> <li>• Personal médico calificado en número de cuatro</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
XIII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700 Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0 Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector Cartuchos HP 45 A y 78 D			
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
XIII.3.3. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos			
Total			\$11,824.00

\*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XIII.4. Evaluación

Sustentantes:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Asesores:

\_\_\_\_\_

Rubén Darío Pimentel  
(Metodológico)

\_\_\_\_\_

Dr. Jiomar Figueroa  
(Clínico)

Jurado:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Autoridades:

\_\_\_\_\_

Dr. Eduardo Gacía  
Director Escuela de Medicina

\_\_\_\_\_

Dr. William Duke  
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_