

GUÍAS CLÍNICAS

Sociedad Chilena de Trasplante

Editor

Mario Uribe Maturana



Santiago, Chile
2010

Es propiedad
Derechos Reservados
Sociedad Chilena de Trasplante
Inscripción Registro de Propiedad Intelectual N° 187.398
Enero 2010

Impreso en Chile por:
Grafhika Copy Center Ltda.

Portada: Arturo Ayala B.
Elaboración manuscrito: Natalia Valenzuela V.

Citar como:
"Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante"
E-mail: trasplante@sociedaddetrasplante.cl - Página web: www.sociedaddetrasplante.cl

Todos los derechos reservados.
Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación.
Prohibida su venta.

Fecha de publicación: Enero 2010.

Auspicio Ministerio de Salud de Chile (MINSAL)

PRÓLOGO

Los trasplantes de órganos y tejidos representan un grupo complejo de procedimientos que se han constituido, en muchos casos, como única alternativa de tratamiento de enfermedades terminales agudas o crónicas. Permiten, asimismo, mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes sometidos a dicha modalidad terapéutica. Su número y abanico de indicaciones ha ido creciendo significativamente en todo el mundo. Los avances en la técnica quirúrgica, anestesiología, cuidados intensivos, inmunosupresión, y múltiples adelantos técnicos han permitido mejorar los resultados de manera importante en las últimas décadas.

Actualmente Chile enfrenta variados desafíos en el área de trasplantes. La donación de órganos ha disminuido, y por ende el número de pacientes trasplantados, en forma importante en los últimos años. Se ha aprobado la ley de donación universal y la necesidad de mejorar la infraestructura y organización de esta actividad es tan perentoria como urgente. Las sociedades científicas no están ajenas a esta realidad y cada vez es más frecuente que les sea solicitada su opinión sobre diversos aspectos técnicos en esta área.

La Sociedad Chilena de Trasplante fue fundada en Santiago de Chile en el año 1981 para promover el desarrollo científico de la trasplantología en nuestro país. Desarrolla diversas actividades como reuniones, cursos, conferencias y congresos, entre otros. Tiene un representante en la Comisión Nacional de Trasplante, organismo asesor del Ministro de Salud y participa en múltiples comisiones en el ministerio del ramo.

Siguiendo esta línea de difusión, la Sociedad Chilena de Trasplante convocó a un grupo de expertos, la gran mayoría miembros de nuestra Sociedad, con el objetivo de elaborar unas guías clínicas que pudieran estandarizar el manejo de los pacientes con enfermedades que precisen trasplante, incluyendo las indicaciones, criterios de inclusión en lista de espera, evaluación previa al trasplante, alternativas quirúrgicas, período perioperatorio, complicaciones, control y seguimiento.

La idea fue incluir el mayor número de especialistas que trabajen en trasplante de los diferentes órganos y tejidos. Este llamado se hizo a través de los Departamentos de la Sociedad, quienes a su vez, invitaron a otros expertos para constituir los diferentes grupos de trabajo. La inclusión fue amplia y pluralista, con la participación de profesionales provenientes de hospitales públicos, centros universitarios y privados. No siempre logramos la convocatoria deseada. Algunos participaron sólo en sus inicios, otros nunca respondieron o abandonaron su participación. Como consecuencia ciertos capítulos fueron tratados por un grupo reducido de autores provenientes de pocos, o un solo centro.

Fue fundamental el apoyo del Ministerio de Salud de Chile, a través de la Subsecretaría de Salud Pública. Sin su auspicio este proyecto hubiera sido imposible de realizar. Debe destacarse que dicho soporte fue incondicional, sin que hubiera ninguna ingerencia en los contenidos aquí vertidos, los que son de exclusiva responsabilidad de los autores y de la Sociedad Chilena de Trasplante.

Nuestra intención es presentar un documento lo más completo posible que sirva para orientar el trabajo cotidiano de los diferentes profesionales involucrados en el manejo de pacientes trasplantados. Sin embargo debe considerarse que los estándares de manejo se encuentran siempre sometidos a revisión y cambio y, por lo tanto, existen múltiples modalidades de enfoques terapéuticos, indicaciones, seguimiento y control de estos pacientes. Este manuscrito pretende reflejar las alternativas más comúnmente aceptadas.

Finalmente, debemos destacar que estas Guías representan el resultado final de dos años de trabajo de la Sociedad Chilena de Trasplante y de aquellos que quisieron sumarse a este importante desafío. La labor no termina aquí. Este documento base deberá ser revisado y actualizado periódicamente, incorporando los nuevos avances en cada uno de los temas tratados.

Esperamos lograr una alta difusión de estas Guías, tanto a lo largo de nuestro país, como en otras naciones de habla hispana. Asimismo, estamos abiertos a atender las sugerencias que nos permitan mejorar futuras ediciones.

En lo personal, resultó extraordinariamente satisfactorio liderar este proyecto, sumado a la grata experiencia de compartir con tan selecto grupo de profesionales, a quienes agradezco su dedicación y esmero.

Mario Uribe Maturana
Presidente
Sociedad Chilena de Trasplante

EDITOR

Mario Uribe Maturana
Cirujano
Hospital del Salvador
Hospital Luis Calvo Mackenna
Clínica Las Condes

AUTORES

María Cristina Ajenjo Henríquez
Infectóloga
Hospital Clínico Universidad Católica

Sergio Álvarez Díaz
Cirujano
Clínica Dávila

María Dolores Andreu Periz
Enfermera
Universidad de Barcelona

Ernesto Aránguiz Santander
Cardiocrujano
Hospital Gustavo Fricke
Viña del Mar

Olivia Arcos Rojas
Enfermera
Sociedad Chilena de Trasplante

Francisco Barriga Cifuentes
Hemató-oncólogo Pediatra
Hospital Clínico Universidad Católica

Pedro Becker Rencoret
Cardiocrujano
Hospital Clínico Universidad Católica

Pablo Bertín Monroy
Hematólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

Erwin Buckel González
Cirujano
Clínica Las Condes

Andrea Alba García
Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna
Clínica Las Condes

Francisco Álvarez García
Anestesiólogo
Clínica Las Condes

Miguel Antúnez Riveros
Broncopulmonar e intensivista
Clínica Alemana de Santiago

Mario Arcos Montes
Gastroenterólogo
Hospital Militar

Cristián Baeza Prieto
Cardiocrujano
Clínica Las Condes

Carolina Bascañán Quiroz
Kinesióloga
Clínica Alemana de Santiago

Patricio Belmar Álvarez
Enfermero
Hospital Barros Luco Trudeau

Diego Buchuk Gómez
Médico Cirujano
Corporación del Trasplante

Hernán Cabello Araya
Broncopulmonar
Clínica Alemana de Santiago

Flavio Carrión Arriagada

Bioquímico
Hospital Luis Calvo Mackenna

Pablo Castro Gálvez

Cardiólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

Jorge Contreras Basulto

Gastroenterólogo
Hospital Clínico Universidad de Chile

Humberto Del Fávero Valdés

Hematólogo
Hospital Militar
Clínica Las Condes

Juan Carlos Díaz Jeraldo

Cirujano
Hospital Clínico Universidad de Chile

Susana Elgueta Miranda

Inmunóloga
Instituto Salud Pública

Oscar Espinoza Nuñez

Nefrólogo
Hospital del Salvador
Clínica Santa María

Juan Alberto Fierro Correa

Nefrólogo
Clínica Las Condes

Cristina Herzog Offner

Enfermera
Clínica Las Condes

Michael Howard Gavilán

Cardiocirujano
Hospital Militar
Clínica Alemana de Santiago

Bessie Hunter Mellado

Gastroenteróloga Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna
Clínica Las Condes

Itziar Linazasoro Huerta

Enfermera
Clínica Las Condes

Waldo Martínez Muñoz

Cirujano
Hospital del Salvador
Clínica Indisa

Cristián Carvallo Holtz

Hemató-oncólogo
Clínica Santa María

Paula Catalán Martínez

Hemato-oncóloga Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna

Esteban Cortés Sedano

Internista
Hospital Clínico Universidad de Chile
Corporación del Trasplante

Rodrigo Díaz Gómez

Anestesiólogo
Hospital San Juan de Dios
Clínica Las Condes

Rodrigo Donoso Rojas

Oftalmólogo
Hospital del Salvador
Clínica Pasteur

Ricardo Espinoza Araya

Infectólogo
Clínica Las Condes

Mario Ferrario Barriga

Cirujano
Clínica Las Condes

Juan Hepp Kuschel

Cirujano
Clínica Alemana de Santiago

Cecilia Hope Riffo

Enfermera
Hospital Regional Temuco

Roberto Humeres Apra

Cirujano
Hospital Militar
Clínica Alemana de Santiago

Álvaro Kompatzki Gaete

Urólogo
Hospital Sótero del Río
Clínica Santa María

Luis Manríquez Chau

Cirujano
Hospital Militar
Hospital Clínico Universidad Católica

Jorge Martínez Castillo

Cirujano
Hospital Clínico Universidad Católica

Pedro Meneses Campusano
Hematólogo
Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso

Jorge Morales Barria
Nefrólogo
Clínica Las Condes

Cristian Muñoz Troncoso
Gastroenterólogo
Clínica Las Condes

María Teresa Ogradnik Soltész
Enfermera
Ministerio de Salud

Cristina Ortega Flores
Enfermera
Hospital Regional de Talca

Julia Palma Behnke
Hemato- oncóloga Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna

Jacqueline Pefaur Penna
Nefróloga
Hospital Barros Luco Trudeau
Clínica Las Condes

Jaime Pereira Garcés
Hematólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

Francisco Pizarro Iturriaga
Anestesiólogo
Clínica Las Condes

Pablo Ramírez Villarroel
Hemato-oncólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

María Pía Rosati Maldifassi
Nefróloga Pediatra
Hospital San Juan de Dios
Clínica Santa María

Gloria Rubio Arancibia
Hematólogo
Hospital Militar

Paulina Salazar Encina
Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna

Carlos Montalbán Rojas
Anestesiólogo
Clínica Alemana de Santiago

Jorge Morales Vallespin
Químico Farmacéutico
Hospital Luis Calvo Mackenna

Bruno Nervi Nattero
Hemato-oncólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

Javier Ormazábal Berríos
Cirujano
Hospital del Salvador
Clínica Las Condes

Ana Mireya Ortiz Mejías
Nefróloga
Hospital Clínico Universidad Católica

Claudia Paris Domínguez
Hemato-oncóloga Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna

Oneglio Pedemonte Villablanca
Anestesiólogo
Hospital Gustavo Fricke
Viña del Mar

Rosa María Pérez Ayuso
Gastroenteróloga
Hospital Clínico Universidad Católica

Ricardo Rabagliati Borie
Infectólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

José Luis Rojas Barraza
Internista
Hospital Clínico Universidad de Chile
Hospital del Salvador
Corporación del Trasplante

Víctor Rossel Mariangel
Cardiólogo
Hospital del Salvador
Instituto Nacional del Tórax

Lucía Salas Alvear
Tecnólogo Médico
Hospital Luis Calvo Mackenna

Edgar Sanhueza Bravo
Gastroenterólogo
Clínica Alemana de Santiago

Raimundo Santolaya Cohen
Cirujano torácico
Instituto Nacional del Tórax
Clínica Alemana de Santiago

Lorena Segovia Weber
Enfermera
Hospital Luis Calvo Mackenna

Luis Sepúlveda Morales
Cardiólogo
Hospital Clínico Universidad de Chile
Clínica Alemana de Santiago

José Toro Cornejo
Nefrólogo
Hospital Carlos Van Buren
Valparaíso

Paulina Uribe Vergara
Enfermera
Centro Regional de Diálisis Ltda.
Concepción

Felipe Vega González
Oftalmólogo
Hospital del Salvador

Mauricio Villavicencio Theoduloz
Cardiociujano
Instituto Nacional del Tórax
Clínica Dávila

Orlando Wevar Cruz
Traumatólogo
Instituto Traumatológico

Rodrigo Zapata Larrain
Hepatólogo
Hospital del Salvador
Clínica Alemana de Santiago

Mauricio Sarmiento Maldonado
Internista
Hospital Clínico Universidad Católica

Miguel Sepúlveda Hormazábal
Traumatólogo
Instituto Traumatológico

Cristián Sotomayor Fahrenkrog
Hemato-oncólogo Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna

Mario Uribe Maturana
Cirujano
Hospital del Salvador
Hospital Luis Calvo Mackenna
Clínica Las Condes

Kant Vargas Tank
Oftalmólogo
Instituto de la Salud de la Visión
Viña del Mar

Sandra Vilches Jofré
Enfermera
Hospital Clínico Universidad Católica

Paola Viveros Lamas
Enfermera
Hospital Luis Calvo Mackenna

María Angélica Wiestruck Peña
Hemato-oncólogo Pediatra
Hospital Clínico Universidad Católica

Carlos Zehnder Bachmann
Nefrólogo
Clínica Las Condes

TRASPLANTE RENAL

Jacqueline Pefaur P., María Pía Rosati M., Carlos Zehnder B., José Toro C., Ana Mireya Ortiz M., Susana Elgueta M., Álvaro Kompatzki G., Óscar Espinoza N., María Teresa Ogrodnik

Colaboradores

Max Araneda A., Carlos Beltrán B., Carola Escobar, Christian Figueroa L., Fernando Florenzano U., Cecilia Fuentes M., Carlos Pérez C., Ricardo Rabagliati B., Carlos Rey C., Víctor Rossel M., María Loreto Tapia M.

EPIDEMIOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas como las cardiovasculares, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica (ERC), han reemplazado a las enfermedades transmisibles como la principal amenaza para la salud pública y han generado una mayor sobrecarga en los presupuestos de salud en todo el mundo. Las principales causas de Insuficiencia Renal Terminal (IRT) son la diabetes y la HTA.

Las enfermedades crónicas explican el 72% del total de las patologías en los mayores de 30 años y se han incrementado un 17% en la última década, por lo que se espera que la tasa de IRC terminal en Chile aún siga creciendo.

La tasa de prevalencia e incidencia de pacientes que padecen de IRT, es de alrededor de 900-1200 y 103-140 pacientes por millón de población (pmp) respectivamente en países como Francia y España. En Chile, éstas son de 857 pmp y 165 pmp respectivamente (6). Estos pacientes están siendo sometidos a algunas de las terapias substitutivas renales (diálisis o trasplante).

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la IRC en etapa terminal, ya que esta forma de tratamiento es la más apropiada terapia costo-efectiva para los pacientes con falla renal terminal. El riesgo de morir en trasplante renal es menor que el de los pacientes en diálisis. El trasplante renal mejora las expectativas de vida y la calidad de vida de los receptores renales (1A) (1, 2, 6).

La sobrevida de los pacientes sometidos a esta terapia es de 98% , 96%, 91% en el primer año y 91%, 83%, 79% a 5 años y 77%, 64% y 47% a 10 años, y la sobrevida de los injertos es de 96%, 92%, y 85% a 1 año; 81%,71%, y 55% a 5 años; y 58%, 45%, 28% a 10 años según reciban un injerto proveniente de DV, DC con criterio estándar o Donante con criterio expandido respectivamente. (4 –OPTN/SRTR 2008). Es importante destacar que cuando se aplican los resultados de los estudios frente a un receptor individual, el clínico debe considerar variables como el tipo de donante (D/V, D/C), nº de trasplantes previos, grado de sensibilización, número de mismatch, tiempo de isquemia fría, incidencia de retardo en la función renal, causa de enfermedad renal y co-morbilidades peri-trasplantes, ya que estos factores pueden afectar los resultados clínicos como la incidencia de rechazo agudo, función del injerto a corto y largo plazo y sobrevida del injerto. En Chile, la sobrevida de injertos D/C y D/V a 1 año, 5 años y 10 años es de 85%-93 %; 76%-86% y 56%-61% respectivamente (3).

No todos los pacientes que reciben diálisis son susceptibles de ser sometidos a un trasplante renal, existen marcadas diferencias en el porcentaje de los pacientes que están en diálisis y se incluyen en la lista de espera para un trasplante entre los diferentes países. De cualquier manera en Chile el promedio de pacientes en lista de espera debería ser alrededor de un 30%. En la actualidad es sólo de 12%. Existen grupos que no aceptan a pacientes con mayores comorbilidades en sus listas de espera considerando una menor sobrevida de ellos. En contraposición existen algunos centros que incorporan a sus pacientes antes de requerir diálisis de manera de realizar un trasplante anticipado mientras otros no lo hacen (5).

En niños, al igual que en adultos, el trasplante renal es universalmente aceptado como la terapia de elección en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal. Numerosos estudios demuestran mejoría en el retardo del crecimiento, en la calidad de vida, función cognitiva, maduración sexual y reinserción social. Además, la sobrevida para los pacientes trasplantados pediátricos de todas las edades es mejor que los pacientes en diálisis (99 a 97% versus 75 a 87% a 5 años) (7) y la expectativa de vida es mayor en los pacientes trasplantados que en diálisis a todas las edades, siendo claramente mejor en niños y adolescentes (8).

En Chile, los resultados del trasplante pediátrico, son similares a lo descrito en la literatura. La sobrevida del paciente a 1, 3 y 5 años es de 97, 96 y 96% en el DV y 96,96 y 95% en DC, sin diferencias significativas en los distintos grupos etarios. La sobrevida del injerto en los mismos períodos es de 93, 91 y 84% para DV y 90, 82 y 77% para DC. Esta ha mejorado en forma significativa en los últimos años, de un 79 a 96% en DV y de un 76 a 84% en DC a 5 años, atribuible en parte a los nuevos esquemas inmunosupresores utilizados (9,10).

Existen grandes diferencias con la población adulta. Las principales causas de ERC son las estructurales (hipodisplasias/obstrucción, nefropatía de reflujo), enfermedades glomerulares y hereditarias. En el niño trasplantado la causa más frecuente de muerte son las infecciones y las principales causas de pérdida de injerto son la falta de adherencia al tratamiento, nefropatía crónica del injerto y las trombosis vasculares (10).

El éxito actual del trasplante renal pediátrico se debe al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, a las nuevas drogas inmunosupresoras y su uso individualizado, al mejor conocimiento de las patologías que llegan a la IRC en la infancia y al reconocer que los niños y adolescentes presentan cambios constantes y que cada etapa de desarrollo tienen desafíos únicos que deben ser identificados y evaluados para que el trasplante sea exitoso.

Para minimizar el retardo del crecimiento y los trastornos metabólicos secundarios a la ERC y la diálisis, el trasplante renal en niños se debe considerar cuando exista indicación de terapia de reemplazo renal. En caso de ser posible, el trasplante pre diálisis, ya sea con donante vivo o cadáver, se debe ofrecer a todos los candidatos a trasplante renal pediátrico, pues se ha demostrado que mejora el crecimiento y el desarrollo psicosocial (11,12) y además conserva el peritoneo y el capital venoso para un uso futuro en la niñez y en la vida adulta. En Chile sólo el 5% de los pacientes se trasplantan pre diálisis, a diferencia de los reportes internacionales donde esto ocurre en el 20 a 25% de los casos (7,10). La terapia dialítica puede ser necesaria antes del trasplante para alcanzar un tamaño adecuado en los niños pequeños o para mantener al paciente estable hasta que esté disponible un donante adecuado.

Estas guías recomendarán criterios a seguir para la aceptación de pacientes con Enfermedad Renal Crónica etapa IV/V y su ingreso a lista de espera para trasplante renal. Actualmente las contraindicaciones absolutas más importantes son cáncer activo, HIV no controlado, otras infecciones sistémicas activas y expectativas de vida menores a 2 años (13). La edad en sí no lo es, sin embargo debe estar ajustada a las condiciones generales del receptor y sus comorbilidades.

La oferta de donantes es limitada, y en nuestra realidad nacional las estrategias para aumentar la donación deben sufrir un cambio, basado en nuevas políticas públicas de gestión en el procuramiento de órganos.

Historia del Trasplante:

En nuestro país, la historia de los trasplantes se remonta al año 1968 cuando en el Hospital José Joaquín Aguirre, se realiza el primer trasplante renal y poco después, el 26 de junio de 1968 el Dr. Jorge Kaplán efectúa el histórico primer trasplante de corazón en el Hospital Naval de Viña del Mar, a tan sólo meses de los primeros trasplantes de corazón del mundo. Posteriormente, en el año 1985 se realiza el primer trasplante hepático. Más recientemente otros grupos inician los trasplantes combinados de riñón páncreas, de corazón-pulmón, de pulmón y de intestino.

Epidemiología:

En Chile, en el 2009, más de 15.200 personas reciben tratamiento sustitutivo renal, cifra que se estima crecerá al menos 50% en los próximos 10 años debido al envejecimiento de la población y al aumento de la Diabetes tipo 2. Este grupo de pacientes en tratamiento sustitutivo representa sólo una proporción de los afectados con ERC ya que la mayoría fallece antes de llegar a la diálisis, fundamentalmente por causas cardiovasculares. Sólo el 12% de estos pacientes están en lista de espera para un trasplante renal, sin embargo esta debería ser un 25 % a 30% del total de los pacientes con terapia dialítica por lo que la demanda real es de 3.500 pacientes. Además, por la baja tasa de donante, sólo el 11% de la población adulta en lista de espera se trasplanta en Chile anualmente. A diferencia de los adultos, tanto en Chile como en otros países, aproximadamente un 3% del total de los pacientes en lista de espera son niños y de ellos cerca de dos-tercios serán trasplantados (8).

Tasa de trasplante renal:

En Chile hasta agosto de 2009 se han realizado 5863 trasplantes renales, 32% de donante vivo y 68% de donante cadavérico. La tasa de trasplantes en Chile es 16,5 pmp (2008), con un promedio anual cercano a 290 trasplantes renales, siendo actualmente el 74% de donantes cadavéricos y 26% de donantes vivos. Comparativamente nuestra tasa de trasplantes esta lejos de la de otros países como España o UK, con tasas de 50-67 pmp y 35 pmp respectivamente. (3)

La tasa anual de trasplante renal pediátrico es de 7,9 pmp < 18 años. La actividad de trasplante en la población menor de 18 años se ha mantenido constante en la última década, con un promedio de 40 trasplantes por año (13% de los trasplantes anuales), siendo un 34% DV y 65% DC.

Tasa de donantes:

Nuestra tasa de donantes cadavéricos es tan solo 8,9 pmp, expandir el pool de donantes al doble es el objetivo de los próximos 5 años, considerando donantes con criterio expandido. Por otra parte, debe cuidarse la calidad del órgano procurado, no sólo en los aspectos mencionados sino también en problemas anatómicos del órgano que no siempre son del todo bien transmitidos entre los grupos de trasplante. También se espera un incremento en el pool de DV.

La distribución de los órganos debe basarse en los principios de equidad y en los protocolos consensuados y adoptados por todos los equipos de trasplante, los que a su vez deberán ser respetados plenamente en su aplicación.

Objetivos:

Estas guías están dirigidas a equipos de trasplante nacionales y profesionales de la salud involucrados en el manejo de los pacientes con ERC que son sometidos a trasplante renal.

Se considerarán los siguientes aspectos:

Selección del donante y del receptor, evaluación y manejo de las complicaciones médicas y quirúrgicas de los pacientes sometidos a trasplante, como las diferentes terapias inmunosupresoras (IS) para el control de la inmunidad humoral y celular.

Los diferentes esquemas de inmunosupresores que son necesariamente complejos, combinan distintas drogas inmunosupresoras en búsqueda del equilibrio entre el beneficio y el riesgo que ofrecen cada una de ellas. Habitualmente un mayor grado de inmunosupresión disminuye el riesgo de rechazo, pero aumenta el riesgo de cáncer o infecciones, es por ello que el riesgo y la terapia IS de cada paciente deben ser individualizados y ajustados según sus características.

Así la edad del donante como la del receptor, las serologías virales, las causa de muerte cerebral de donante proveniente de cadáver, el riesgo inmunológico entre otras muchas variables debe estar en equilibrio al momento de diseñar la mejor estrategia IS a seguir. Existe actualmente gran diversidad de drogas inmunosupresoras que nos obliga a individualizar las terapias de manera más específica para su correcta aplicación. Los protocolos sólo serán guías recomendadas a seguir, ajustadas a los riesgos individuales de cada paciente, como también a la dinámica de los eventos médicos que acompañen al paciente trasplantado durante su seguimiento a lo largo del tiempo.

A pesar de todos los avances disponibles, y de manera paradójica la vida media de los injertos ha experimentado sólo un discreto incremento en la última década, la optimización de los resultados en la sobrevida de los injertos a corto y mediano plazo, no se ha visto reflejada en los resultados a largo plazo existiendo una sostenida pérdida crónica de injertos de alrededor de un 4% anual.

Así y basado en los conocimientos y experiencia actualmente disponibles, estas guías intentarán contribuir a estandarizar las prácticas clínicas, aumentar la optimización y utilización de los recursos, y mejorar la sobrevida de injertos y pacientes sometidos a trasplante renal en Chile.

PRINCIPIOS RECTORES DE LA OMS SOBRE TRASPLANTE DE CÉLULAS, TEJIDOS Y ÓRGANOS HUMANOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) consigna en un documento los principios bioéticos básicos en relación al trasplante de células, tejidos y órganos (1). Los principios fundamentales se resumen a continuación.

PRINCIPIO RECTOR 1

Podrán extraerse células, tejidos y órganos del cuerpo de una persona fallecida para fines de trasplante, si se obtiene el consentimiento exigido por la ley, y si no hay razones para pensar que la persona fallecida se oponía a la extracción.

PRINCIPIO RECTOR 2

Los médicos que hayan determinado la muerte de un donante potencial, no deberán participar directamente en la extracción de células, tejidos u órganos de ese donante ni en los procedimientos subsiguientes de trasplante, ni ocuparse de la asistencia a los receptores previstos de esas células, tejidos y órganos.

PRINCIPIO RECTOR 3

Las donaciones de personas fallecidas deberán desarrollarse hasta alcanzar su máximo potencial terapéutico, pero los adultos vivos podrán donar órganos en conformidad con la reglamentación nacional. En general, los donantes vivos deberán estar relacionados genética, legal o emocionalmente con los receptores.

La donación de personas vivas es aceptable si se obtiene el consentimiento informado y voluntario del donante, se le garantiza la atención profesional, el seguimiento se organiza debidamente y se aplican y supervisan escrupulosamente los criterios de selección de los donantes. Los donantes vivos deberán ser informados de los riesgos, beneficios y consecuencias probables de la donación de una manera completa y comprensible; deberán ser legalmente competentes y capaces de sopesar la información y actuar voluntariamente, y deberán estar libres de toda coacción o influencia indebida.

PRINCIPIO RECTOR 4

No deberán extraerse células, tejidos ni órganos del cuerpo de un menor vivo para fines de trasplante, excepto en las limitadas ocasiones autorizadas por las legislaciones nacionales. Deberán adoptarse medidas específicas para proteger a los menores, cuyo consentimiento se obtendrá, de ser posible, antes de la donación. Lo que es aplicable a los menores lo es asimismo a toda persona legalmente incapacitada.

PRINCIPIO RECTOR 5

Las células, tejidos y órganos deberán ser objeto de donación a título exclusivamente gratuito, sin ningún pago monetario u otra recompensa de valor monetario. Deberá prohibirse la compra, o la oferta de compra, de células, tejidos u órganos para fines de trasplante, así como su venta por personas vivas o por los allegados de personas fallecidas.

La prohibición de vender o comprar células, tejidos y órganos no impide reembolsar los gastos razonables y verificables en que pudiera incurrir el donante, tales como la pérdida de ingresos o el pago de los costos de obtención, procesamiento, conservación y suministro de células, tejidos u órganos para trasplante.

PRINCIPIO RECTOR 6

Se permitirá la promoción de la donación altruista de células, tejidos u órganos humanos mediante publicidad o llamamiento público, de conformidad con la reglamentación nacional.

Deberá prohibirse toda publicidad sobre la necesidad o la disponibilidad de células, tejidos u órganos cuyo fin sea ofrecer un pago a individuos por sus células, tejidos u órganos, o a un pariente cercano en caso de que la persona haya fallecido, o bien recabar un pago por ellos. Deberán prohibirse asimismo los servicios de intermediación que entrañen el pago a esos individuos o a terceros.

PRINCIPIO RECTOR 7

Los médicos y demás profesionales de la salud no deberán participar en procedimientos de trasplante, ni los aseguradores sanitarios u otras entidades pagadoras deberán cubrir esos procedimientos, si las células, tejidos u órganos en cuestión se han obtenido mediante explotación o coacción del donante o del familiar más cercano de un donante fallecido, o bien si éstos han recibido una remuneración.

PRINCIPIO RECTOR 8

Los centros y profesionales de la salud que participen en procedimientos de obtención y trasplante de células, tejidos u órganos no deberán percibir una remuneración superior a los honorarios que estaría justificado recibir por los servicios prestados.

PRINCIPIO RECTOR 9

La asignación de órganos, células y tejidos deberá regirse por criterios clínicos y normas éticas, y no atendiendo a consideraciones económicas o de otra índole. Las reglas de asignación, definidas por comités debidamente constituidos, deberán ser equitativas, justificadas externamente y transparentes.

PRINCIPIO RECTOR 10

Es imprescindible aplicar procedimientos de alta calidad, seguros y eficaces tanto a los donantes como a los receptores. Los resultados a largo plazo de la donación y el trasplante de células, tejidos y órganos deberán evaluarse tanto en el donante vivo como en el receptor, con el fin de documentar los efectos beneficiosos y nocivos.

Debe mantenerse y optimizarse constantemente el nivel de seguridad, eficacia y calidad de las células, tejidos y órganos humanos para trasplante, en cuanto productos sanitarios de carácter excepcional. Para ello es preciso instituir sistemas de garantía de la calidad que abarquen la trazabilidad y la vigilancia, y que registren las reacciones y eventos adversos, tanto a nivel nacional como en relación con los productos humanos exportados.

PRINCIPIO RECTOR 11

La organización y ejecución de las actividades de donación y trasplante, así como sus resultados clínicos, deben ser transparentes y abiertos a inspección, pero garantizando siempre la protección del anonimato personal y la privacidad de los donantes y receptores.

DONANTE VIVO PARA TRASPLANTE RENAL

CONSIDERACIONES GENERALES

El trasplante renal de donante vivo emerge como una alternativa cada vez más frecuente para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal crónica. En el año 2006, el 39% de los trasplantes renales efectuados en más de dos tercios de los centros de trasplante renal en el mundo, correspondió a injertos de donantes vivos. En este primer reporte internacional, la cifra total de trasplantes con donante vivo, se estimó en 27.000 para el año en referencia (1). Resaltan algunos países como EEUU y Brasil con tasas crecientes del orden de 21 y 10 por millón y otros, como España y Francia con tasas muy reducidas de 2 y 1 por millón. En estos países europeos la tasa se mantiene baja gracias a un excelente programa de trasplante renal donante fallecido. En Chile la tasa es de 3 por millón, para una tasa global de trasplantes renales de 19, comparada con 48 y 57 en España y EEUU.

El incremento observado en algunos países se basa en las mejores curvas de sobrevida promedio del injerto de donante vivo en relación a la de donante fallecido, 16 versus 10 años (2); a sobrevida comparable en HLA haploidénticos y HLA incompatibles (3), a la carencia de suficientes donantes fallecidos y a la mejoría de la técnica de nefrectomía del donante, especialmente debido a la utilización de técnicas laparoscópicas y retroperitoneoscópicas.

Si bien, esta modalidad de trasplante es ampliamente aceptada, encierra riesgos atribuibles a la nefrectomía. La mortalidad perioperatoria se estima en 0.02% (4) y a largo plazo, la mayoría de los reportes no muestran un riesgo mayor de muerte e insuficiencia renal. Sin embargo, se debe considerar en donantes de más edad, un aumento de la incidencia de hipertensión arterial sistólica y de la excreción urinaria de proteínas (5), como también un deterioro mayor al fisiológico de la función renal (4). Todas estas consideraciones obligan a una selección prolija del futuro donante, estableciendo límites de edad, de función renal, de presión arterial y de excreción de proteínas.

El trasplante donante vivo debe estar enmarcado dentro de un contexto ético donde prime el altruismo y la solidaridad del donante con su receptor, sin que haya un beneficio pecuniario para el mismo.

Potenciales ventajas del trasplante renal donante vivo

- Mejor sobrevida de pacientes e injertos en relación a mejor compatibilidad HLA, menor tiempo de isquemia fría, ausencia de factores del donante cadavérico que influyen en el pronóstico (inestabilidad hemodinámica, administración de vasopresores etc.)
- Posibilidad de efectuar el trasplante antes que el paciente inicie diálisis, evitando las complicaciones propias de ese procedimiento
- Posibilidad de evitar largos tiempos de espera en diálisis
- Cirugía programada
- Expansión del número de donantes

Potenciales desventajas del trasplante donante vivo

- Riesgo de muerte y de morbilidad operatoria del donante
- Hipertensión arterial y disfunción renal del donante a largo plazo

- Recompensa económica al donante, venta de riñones, turismo para el trasplante (6,7)
- Disminución de ingresos por ausencia laboral debida a estudio preoperatorio (consultas médicas, exámenes, etc.), operación y período de recuperación postoperatoria
- Financiamiento de los costos de la donación y de controles médicos y de exámenes a largo plazo.

Etapas en la evaluación y estudio del donante vivo

1. Entrevista inicial: (ver Principios Rectores de la OMS sobre trasplante de células, tejidos y órganos humanos)
 - Información general de los requisitos y procedimientos necesarios para ser donante (Tabla 1).
 - Cuantificación de los riesgos de muerte y de complicaciones operatorias, así como también de las complicaciones a largo plazo secundarias a la nefrectomía (Tabla 2).
 - Explicación acerca de la necesidad de control médico y de exámenes posterior a la donación.
 - Información respecto a compatibilidad de grupos sanguíneos, cross-match y compatibilidad HLA.
 - Información de otras alternativas de tratamiento del potencial receptor (trasplante renal donante fallecido, hemodiálisis, peritoneodiálisis).
 - Anamnesis, examen físico, diagnóstico general de estado de salud o enfermedad.
 - Obtención de un pre-consentimiento
 - Solicitud de exámenes generales (Tabla 3).

Tabla 1
Requisitos generales para ser donante de riñón

▪ Lazo afectivo consanguíneo y no consanguíneo con el receptor de acuerdo a la ley vigente.
▪ Edad 18 a 65 años, considerar hasta 70 años (ver casos especiales). (En parientes consanguíneos de enfermedades renales genéticas, especialmente enfermedad renal poliquística del adulto, se recomienda considerar sólo potenciales donantes mayores de 30 años).
▪ Buen estado de salud
▪ Compatibilidad de grupos sanguíneos
▪ Índice de masa corporal (IMC) < 30 kg. / m ²
▪ Presión arterial (PA) < 135 / 85 mmHg.
▪ Proteinuria < 150 mg / 24 h O bien proteínas / creatinina en orina < 150 mg / g
▪ Albuminuria < 30 mg / 24 h O bien relación albúmina / creatinina en orina < 30 mg / g
▪ Clearance de creatinina determinado con recolección de orina (2 mediciones) > 80 ml / min.

Tabla 2
Riesgos relacionados a la donación renal

Riesgo de muerte	0.02 %
Reoperación post nefrectomía	0.3 – 0.9%
Atelectasia y neumonía	1.5 %
Hematoma, hemorragia	1.0 %
Dolores intensos	1.5 – 3.5%
Embolia pulmonar	< 1.0 %
Hipertensión arterial 20 años post nefrectomía	37 %
Insuficiencia renal crónica	0.04 %
Deterioro de función renal en mayores de 45 años	- 8 ml / min. por década
Deterioro de función renal en menores de 45 años	- 4 ml / min. por década (8)

En general, la prevalencia de hipertensión arterial y el deterioro funcional renal en donantes seleccionados de acuerdo a los criterios descritos no es diferente al de una población sana.

Tabla 3
Exámenes y evaluaciones de rutina en eventual donante vivo

Basados en las recomendaciones de *A Report of The Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. Transplantation 2005; 79:S53-S66*

Entrevista con enfermera coordinadora	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Para información, educación y gestión del proceso de donación y trasplante.
Exámenes generales de sangre y estudio de coagulación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo sanguíneo y Rh ▪ Hemograma, velocidad de sedimentación, recuento de plaquetas ▪ TTPA, protrombina, tiempo de sangría.
Orina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orina completa, relación proteínas / creatinina en orina de una micción, albúmina,/ creatinina ▪ Proteinuria de 24 h (opcional) ▪ Albuminuria de 24 h (opcional) ▪ Urocultivo
Evaluación de función renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Clearance de creatinina determinado con recolección de orina de 24 h (2 mediciones)
Exámenes bioquímicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Electrolitos en plasma ▪ Perfil bioquímico (albúmina, ácido úrico, bilirrubina total, calcio, fósforo, colesterol total, deshidrogenasa láctica, fosfatasas alcalinas, glucosa, nitrógeno ureico, proteínas totales, transaminasas GO y GP. ▪ Perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, colesterol total/HDL) ▪ Test de tolerancia a la glucosa. ▪ Electroforesis de proteínas. ▪ T3, T4, TSH. ▪ Antígeno prostático (varones > 45 años).

Control virológico y de enfermedades infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antígeno de superficie Hepatitis B ▪ Anticuerpos anti VHC ▪ Anticuerpos anti VIH ▪ Serología HTLV 1/2 ▪ Serología citomegalovirus ▪ Serología virus Epstein-Barr ▪ Serología Chagas y Toxoplasma ▪ Test de lues ▪ Parasitológico de deposiciones ▪ Malaria (casos especiales)
Evaluación cardiológica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiografía de tórax ▪ Electrocardiograma de reposo y esfuerzo ▪ Ecocardiografía (casos especiales)
Evaluación anatómica renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ecotomografía de abdomen
Exámenes complementarios en mujeres	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Test de embarazo (en caso necesario) ▪ Evaluación ginecológica, PAP, mamografía

2. Segunda entrevista: Completa evaluación médica y psicosocial del potencial donante. El donante debe ser capaz de entender la información entregada, para decidir voluntariamente la donación del riñón. Evaluación de riesgos. Si el estudio del donante confirma su buen estado de salud, se solicitarán los exámenes y evaluaciones para proceder a la donación. (Tabla 4). Obtención del consentimiento informado. En casos especiales (tabla 5 y 6) la decisión del trasplante sólo se confirmará después del análisis individual y se procederá posteriormente a las evaluaciones descritas en la tabla 4.

Tabla 4
Exámenes y evaluaciones pre trasplante donante vivo

Evaluación psiquiátrica en caso necesario
Exámenes de compatibilidad inmunológica
Cross match para linfocitos T y B con su receptor
Tipificación HLA
Cross match negativo: continuar con los pasos siguientes:
Evaluación anatómica de los vasos renales
Angio TAC de arterias renales o Resonancia magnética de arterias renales (según disponibilidad)
Entrevista con cirujano de trasplante
Evaluación, información de técnica quirúrgica, análisis de riesgos, período estimado de hospitalización, decisión de nefrectomía derecha o izquierda, fecha probable de trasplante

Tabla 5
Evaluación de casos especiales

Hipertensión arterial:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PA > 135 / 85 mmHg, complementar el estudio con Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA), fondo de ojos y ecocardiograma. ▪ Personas con MAPA > 140 / 90 mmHg no deben ser donantes. ▪ Personas con PA bien controlada MAPA < 135 / 85 mmHg con un antihipertensivo y sin repercusión visceral: relación albúmina / creatinina < 30 mg / g, fondo de ojos normal y ausencia de hipertrofia ventricular izquierda pueden ser considerados como donantes.
Riesgo y estado cardiovascular:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Riesgo mayor: Insuficiencia coronaria sintomática, insuficiencia cardíaca descompensada, arritmias o enfermedad valvular contraindican la donación. ▪ Riesgo mediano: angor pectoris controlable con nitroglicerina, infarto agudo del miocardio antiguo, insuficiencia cardíaca compensada y diabetes mellitus también impiden la donación. ▪ Riesgo menor: edad > 65 años: requiere de evaluación individual.
Obesidad:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IMC > 35 kg / m² contraindica la donación. ▪ Personas con IMC < 35 kg / m², sin factores adicionales de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, resistencia a la insulina, tabaquismo deben ser estimulados para adoptar un vida saludable y bajar de peso. ▪ Pueden ser considerados como donantes con IMC < 30 kg / m².
Dislipidemia:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Las alteraciones del metabolismo de los lípidos como único factor de riesgo cardiovascular no se considera contraindicación para la donación, siempre que sean tratadas. La asociación de otros factores como hipertensión arterial, obesidad, resistencia a la insulina o tabaquismo contraindica la donación.
Resistencia a la insulina y diabetes mellitus:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glicemia > 140 mg / dl a las 2 h de la carga de glucosa, contraindica la donación. ▪ Personas con antecedentes familiares de diabetes, diabetes gestacional, dislipidemia, obesidad y abuso de alcohol tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes y deben ser evaluados por especialista en diabetes.
Función respiratoria:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solicitar espirometría en fumadores y sospecha de obstrucción bronquial. Personas con volumen espiratorio forzado de primer segundo (VEF1) < 70% o capacidad vital forzada (CVF) < 70% no deben donar.
Microhematuria persistente	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contraindica la donación, debe ser evaluada.
Litiasis renal:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solicitar exámenes complementarios: bicarbonato y ph sanguíneo, hormona paratiroidea intacta, calciuria, citraturia, oxaluria, uricosuria y cistinuria de 24 horas. Un episodio de cálculo renal único con exámenes normales no contraindica la donación. Litiasis recidivante, litiasis bilateral, nefrocalcinosis o litiasis única más factor predisponente a la formación de cálculos (hiperuricemia, acidosis metabólica, hiperparatiroidismo, hipercalciuria, hipocitraturia, hiperoxaluria o cistinuria) impiden la donación.
Hiperuricemia en ausencia de gota y/o litiasis úrica:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Controlada con dieta y/o alopurinol no contraindica la donación.
Receptor con enfermedad renal poliquística del adulto y donante vivo relacionado	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La donación no es posible con los siguientes hallazgos: al menos 2 quistes en cada riñón en individuos de 30 – 59 años y al menos 4 quistes en cada riñón en personas de 60 – 65 años.
Enfermedades malignas o historia de enfermedades malignas:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Impiden la donación

Tabaquismo:	<ul style="list-style-type: none"> El fumador debe abstenerse por lo menos 4 semanas antes de la nefrectomía y es recomendable que se mantenga sin fumar después de la donación.
Alcohol:	<ul style="list-style-type: none"> Abstinencia por lo menos cuatro semanas antes de la donación, si la ingesta diaria de alcohol es mayor de 30g al día.

Tabla 6
Evaluación de donantes vivos

Enfermedades infecciosas virales (1):	<ul style="list-style-type: none"> Virus hepatitis B, anticuerpos anti VHC, anticuerpos anti VIH y serología positiva para HTLV 1 (riesgo de leucemia de células T) y HTLV 2 impiden la donación.
Enfermedades infecciosas virales (2):	<ul style="list-style-type: none"> Virus Epstein Barr, serología Ig G positiva en donante y receptor no impide el trasplante. Serología positiva en el donante y negativa en el receptor no contraindica el trasplante, análisis individual debido a riesgo de enfermedad linfoproliferativa post trasplante. Citomegalovirus, serología Ig G positiva en donante y receptor no impide el trasplante. Serología positiva en el donante y negativa en el receptor tampoco contraindica el trasplante, siempre que el receptor reciba un tratamiento profiláctico con valganciclovir por 3 a 6 meses. Para los dos tipos de virus, la serología positiva a Ig M indica infección reciente e impide la donación.
Tuberculosis:	<ul style="list-style-type: none"> Tratada adecuadamente e inactiva, no contraindica. Tuberculosis activa descarta al donante.
Lúes:	<ul style="list-style-type: none"> Los exámenes serológicos pueden dar falsos positivos en algunas condiciones como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, neumonía por micoplasma o malaria. Un examen positivo contraindica la donación.
Enfermedad de Chagas:	<ul style="list-style-type: none"> Se puede considerar un donante seropositivo, siempre que el receptor sea tratado con Benznidazol (5 mg / kg / día) por 14 días después del trasplante
Parásitos:	<ul style="list-style-type: none"> Deben ser tratados
Otros: Embarazo:	<ul style="list-style-type: none"> La donación renal por una mujer en edad fértil no impide embarazos posteriores. Se recomienda evitar un embarazo por lo menos durante 2 meses después de la nefrectomía. Antes de la concepción es conveniente controlar: presión arterial, clearance de creatinina y albuminuria. Durante el embarazo se recomienda control quincenal de presión arterial y mensual de creatinina y de la relación albúmina / creatinina en orina

3. Tercera entrevista: Evaluación final, fijación de la fecha del trasplante

Firma del acta de donación: donante y tres médicos. Deben firmar dos médicos (dos nefrólogos o un nefrólogo y un especialista en Medicina Interna) y el director médico del hospital o clínica donde se efectuará la operación, quién actuará como ministro de fe. La calidad de ministro de fe se hace extensiva a quién el director delegue para tal cometido. El acta de donación deberá regirse según lo establecido por la ley 19.451.

4. Controles: Después del alta hospitalaria (Tabla 7).

Tabla 7
Controles del donante

Al alta	Examen médico, peso, IMC, presión arterial, clearance de creatinina, albuminuria, orina completa
6 meses	Examen médico, peso, IMC, presión arterial, clearance de creatinina, albuminuria, orina completa
Anual	Examen médico, peso, IMC, presión arterial, creatinina en plasma, relación albúmina creatinina en orina, orina completa, hemograma, perfil bioquímico, perfil lipídico. Evaluación de riesgo cardiovascular

DONANTE FALLECIDO (DONANTE CADÁVER)

CONSIDERACIONES GENERALES

El trasplante renal es sin duda la mejor alternativa terapéutica de la insuficiencia renal crónica avanzada. Los trasplantes de donante fallecido comprenden, según el último reporte mundial del año 2006, a un 61% del total, correspondiendo el 39% restante a trasplantes de donantes vivos (1). La cifra total de trasplantes renales de donantes fallecidos se estima en aproximadamente 42.300 al año.

En Chile, el 67% de los trasplantes renales corresponde a esta modalidad. Según la última estadística del año 2008 publicada por la Corporación de Trasplante, el número de pacientes trasplantados de riñón de donantes fallecidos alcanzó a 207. Lamentablemente esta cifra no ha sufrido variaciones significativas en los últimos diez años.

Potenciales ventajas del trasplante renal donante fallecido

- Donante cadavérico, evita el donante vivo
- Mejor calidad de vida y menor mortalidad que otras formas de tratamiento de sustitución de la función renal: hemodiálisis y peritoneodiálisis

Potenciales desventajas del trasplante renal donante fallecido

- Disminución de la sobrevida de pacientes e injertos en relación a tiempos prolongados de isquemia fría, peor compatibilidad HLA e inestabilidad hemodinámica del donante con necesidad de administración de drogas vasoactivas

Donación y trasplantes

En el proceso de donación y trasplante deben regir normas éticas y médicas estrictas para evitar un daño a las personas o trasgresiones a la voluntad de los donantes, sean estos vivos o fallecidos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha preocupado de entregar un marco bioético estableciendo once principios rectores fundamentales sobre trasplante de células, tejidos y órganos humanos con fines terapéuticos (2). Una descripción resumida de estos importantes principios se encuentra en estas guías.

En Chile, la ley 19.451 (3) establece claramente las normas sobre trasplante y donación de órganos de donantes fallecidos, definiendo el estado de muerte encefálica y su certificación como sigue:

Artículo 11: Para los efectos previstos en esta ley, la muerte se acreditará mediante certificación unánime e inequívoca, otorgada por un equipo de médicos, uno de cuyos integrantes, al menos, deberá desempeñarse en el campo de la Neurología o Neurocirugía.

Los médicos que otorguen la certificación no podrán formar parte del equipo que vaya a efectuar el trasplante.

La certificación se otorgará cuando se haya comprobado la abolición total e irreversible de todas las funciones encefálicas, lo que se acreditará con la certeza diagnóstica de la causa del mal, según parámetros clínicos corroborados por las pruebas o exámenes calificados. El reglamento deberá considerar, como mínimo, que la persona cuya muerte encefálica se declara, presente las siguientes condiciones:

1. Ningún movimiento voluntario observado durante una hora.

2. Apnea luego de tres minutos de desconexión de ventilador, y
3. Ausencia de reflejos troncoencefálicos.

En estos casos, al certificado de defunción expedido por un médico, se agregará un documento en que se dejará constancia de los antecedentes que permitieron acreditar la muerte.

Artículo 12: Cuando una persona hubiere fallecido en alguno de los casos indicados en el artículo 121 del Código de Procedimiento penal, o cuando su muerte hubiere dado lugar a un proceso penal, será necesaria la autorización del Director del Servicio Médico Legal o del médico en quien éste haya delegado esta atribución, para destinar el cadáver a las finalidades previstas en esta ley, además del cumplimiento de los otros requisitos.

En aquellos casos en que el Servicio Médico Legal no tenga la infraestructura material o de personal para otorgar la autorización, o ésta sea necesaria y requerida fuera de su horario normal de funcionamiento, la delegación recaerá en el director de un hospital del Servicio de Salud en cuyo territorio jurisdiccional se produjere la muerte del potencial donante.

También define la acreditación de la voluntad de donar, así como las sanciones para quienes se lucren con la venta de órganos.

Evaluación y estudio del donante fallecido

Todo paciente con posibilidad de evolucionar hacia la muerte encefálica debe ser valorado como posible donante de órganos. Se trata de pacientes con patología cerebral grave y serio deterioro neurológico hasta tal punto que la aparición de muerte encefálica parece inevitable: enfermos en estado de coma con una puntuación de la escala de Glasgow inferior a 5, con pérdida de la respiración espontánea y del adecuado control hemodinámico y metabólico. Son pacientes hospitalizados en Unidades de Pacientes Críticos y es obligación del médico de turno notificar al Coordinador de Procuramiento de Órganos y Tejidos que corresponda, la presencia de una persona en estado potencial de muerte encefálica (Artículo 21 Reglamento para la aplicación de la ley 19.451).

El proceso de donación comienza con el diagnóstico de muerte encefálica, el que encierra gran responsabilidad ética, médica y legal ya que permite retirar las medidas de soporte o realizar la extracción de órganos para trasplantes. El reglamento de la ley 19.451 detalla claramente y unifica los criterios clínicos para el diagnóstico de muerte encefálica (Tabla 1). Se recomienda efectuar el test de apnea para demostrar la ausencia de reflejos troncoencefálicos (Tabla 2) (4) (5). La legislación chilena no exige electroencefalogramas isoelectrícos para el diagnóstico de muerte encefálica con excepción de niños menores de 15 años y de pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica (Tabla 3).

Los criterios de selección de donantes se describen en la Tabla 4.

Tabla 1
Muerte encefálica

<p>Diagnóstico de muerte encefálica (ME):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Debe ser acreditado y certificado por a lo menos dos médicos, uno de los cuales se debe desempeñar en el campo de la Neurología o Neurocirugía. Los médicos que certifican la ME no deben pertenecer a Equipos de Trasplante.
<p>Criterios diagnósticos de muerte encefálica (ME)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estado de coma ▪ Ausencia de ventilación espontánea ▪ Ausencia de reflejos de decorticación, descerebración y ausencia de convulsiones ▪ Ausencia de reflejos fotomotores, corneales, óculo-vestibulares, faríngeos y traqueales ▪ Ausencia de movimientos respiratorios durante el test de apnea ▪ Test de apnea positivo: PaCO₂ > 60 mmHg
<p>Criterios de exclusión para el diagnóstico de ME</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipotermia: temperatura corporal < 35 grados Celsius ▪ Intoxicación por depresores del sistema nervioso central ▪ Severa alteración metabólica o endocrina ▪ Parálisis por bloqueadores neuromusculares

Tabla 2
Test de apnea (5)

<p>Condiciones clínicas para la realización del test de apnea:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Temperatura corporal > 36.5 grados C ▪ Presión arterial sistólica > 90 mmHg, ▪ Diabetes insípida corregida ▪ PaCO₂ normal (35-45 mmHg)
<p>Método:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oxigenación: 100% de oxígeno por 30 min. Control gases en sangre arterial ▪ Conexión de oxímetro de pulso ▪ Desconexión del ventilador mecánico por 10 min. ▪ Oxigenación a través de cánula endotraqueal con 100% de oxígeno: 8 litros por minuto ▪ Vigilancia estrecha de movimientos respiratorios ▪ Control de PaO₂, PaCO₂ y pH a los 10 min. ▪ Término del test. reconexión al ventilador mecánico
<p>Interpretación:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Test positivo: ausencia de movimientos respiratorios, PaCO₂ > 60 mmHg, o aumento de la PaCO₂ en 20 mmHg sobre el valor basal
<p>Precaución:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reconexión a ventilación mecánica si: la presión sistólica desciende a menos de 90 mmHg, o se detecta desaturación significativa o se diagnostican alteraciones del ritmo cardiaco

Tabla 3
Electroencefalograma en casos especiales de muerte encefálica

Niños menores de 2 meses	Basal isoelectrico, repetir a las 48 horas
Niños mayores de 2 meses y menores de 1 año	Repetir a las 24 horas
Niños mayores de 1 año hasta 10 años	Repetir a las 12 horas
Niños mayores de 10 años hasta 15 años	Repetir a las 6 horas
Cualquier edad con encefalopatía hipóxico- isquémica	Observación de a lo menos 24 horas y electroencefalograma isoelectrico.

Tabla 4 (6)
Criterios de selección de donantes para trasplante renal

Edad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hasta 60 años ▪ Hasta 55 años en personas con antecedentes de hipertensión arterial mal controlada o diabetes (pacientes mayores: considerar donante criterio expandido)
Función renal basal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creatinina plasmática < 1.5 mg/dl ▪ Clearance de creatinina (estimado) > 60 ml/min. ▪ Volumen urinario > 1ml/kg/h
Proteinuria:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Relación proteínas / creatinina < 500 mg/g
Sin evidencias de infección	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Por VIH, hepatitis B o hepatitis C, otras infecciones virales, sepsis no tratada, infecciones de etiología no precisada, tuberculosis activa
Enfermedades neoplásicas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contraindica: Enfermedad cancerosa activa, historia de metástasis, carcinoma renal, cáncer de vías urinarias, vejiga y neoplasias con elevado índice de recurrencia (carcinoma avanzado de mama, melanoma, leucemia o linfoma). ▪ No contraindica: cánceres no metastásicos de la piel (excepción melanoma), carcinoma cervicouterino in situ, carcinoma de cuerdas vocales in situ y tumores cerebrales primarios grado 1 y 2.

La edad avanzada, los antecedentes de hipertensión arterial mal controlada y de larga duración, el antecedente de diabetes mellitus, así como también la hemorragia cerebral o el accidente vascular encefálico trombotico como causas de muerte del donante, se asocian a una menor sobrevida del trasplante renal (7). Sin embargo, con el fin de aumentar el número de trasplantes y de disminuir los períodos de espera de pacientes añosos y por lo tanto, de reducir la mortalidad y las severas complicaciones del tratamiento de diálisis, se han incorporado a los diferentes programas donantes que hubieran sido rechazados en condiciones habituales, los donantes de criterio expandido (Tabla 5) (8). Como la sobrevida de los injertos renales provenientes de estos donantes es menor, se recomienda trasplantar a pacientes mayores de 60 años y diabéticos mayores de 40 años, que de por si tienen una peor expectativa de vida que receptores menores. También se puede considerar a pacientes en hemodiálisis con agotamiento de los accesos vasculares. Con el fin de evitar mayores riesgos, los Coordinadores de Centros de Trasplantes de Chile sugieren elegir receptores no sensibilizados (PRA < 10%), tratarlos con terapia inmunosupresora de inducción y aceptar riñones con un tiempo de isquemia fría menor de 12 horas (9). La función renal y las características histológicas renales de este grupo en particular de donantes, juegan un rol fundamental en el pronóstico renal de los receptores. Por este motivo, los Coordinadores acordaron limitar la concentración basal de creatinina a 1.5 mg/dl y reevaluar este valor cuando se disponga de diagnóstico histológico renal al momento del procuramiento (9). El hallazgo de más de un 20% de esclerosis glomerular en una muestra de mínimo 25 glomérulos, no aconseja el trasplante (6). Los pacientes que deseen participar de un programa de trasplante con donantes de criterio expandido, deben ser informados claramente de sus expectativas (información veraz, adecuada y oportuna). Su ingreso debe ser voluntario firmando un consentimiento.

Tabla 5
Selección de donantes criterio expandido (DCE) para trasplante renal

Edad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mayor de 60 hasta 70 años ▪ Mayor de 55 años con antecedentes de una de las siguientes condiciones: hipertensión arterial mal controlada, diabetes o accidente vascular encefálico isquémico.
Función renal basal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creatinina plasmática > 1.5 mg/dl ▪ Clearance de creatinina (estimado) > 40 ml/min ▪ Volumen urinario >1ml/kg/h. ▪ Ver recomendación Comisión Integrada de Trasplante Renal (en el texto). Considerar evaluación histológica renal.

Los exámenes y evaluaciones fundamentales de los donantes se detallan en la tabla 6 y el cuadro resumen para la donación se describe en la tabla 7.

Tabla 6
Exámenes y evaluaciones de rutina de donantes fallecidos

Exámenes generales de sangre y estudio de coagulación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo sanguíneo y rh, ▪ Hemograma, velocidad de sedimentación, recuento de plaquetas ▪ TTPA, protrombina, tiempo de sangría
Orina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orina completa, relación proteínas / creatinina en orina de una micción ▪ Urocultivo
Evaluación de función renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creatinina en plasma, clearance de creatinina calculado según fórmula de Cockcroft Gault: Hombre: [(Edad – 140) x peso] : [creatinina en plasma (mg/dl) x 72], Mujer: utilizar la misma fórmula, multiplicar el resultado por 0.85
Exámenes bioquímicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Electrolitos en plasma ▪ Perfil bioquímico (albúmina, ácido úrico, bilirrubina total, calcio, fósforo, colesterol total, deshidrogenasa láctica, fosfatasas alcalinas, glucosa, nitrógeno ureico, proteínas totales, transaminasas GO y GP). ▪ Perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos).
Control virológico y de enfermedades infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antígeno de superficie Hepatitis B ▪ Anticuerpos anti VHC ▪ Anticuerpos anti VIH ▪ Serología de HTLV 1/2 según disponibilidad ▪ Serología de citomegalovirus ▪ Serología de virus Epstein-Barr ▪ Serología de Chagas y Toxoplasma ▪ Test de lúes
Evaluación cardio-respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Electrocardiograma ▪ Ecocardiografía (casos especiales) ▪ Gases en sangre arterial (ver test de apnea) ▪ Radiografía de tórax
Ecotomografía de abdomen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Según disponibilidad y antecedentes clínicos

Tabla 7
Etapas en la obtención de órganos para trasplantes

Identificación y detección de un posible donante: El médico de turno debe dar aviso al Coordinador local de Procuramiento.
Diagnóstico de muerte encefálica: (Tablas 1-3).
Mantenimiento y viabilidad de los órganos: (ver Guías Clínicas de Procuramiento).
Entrevista y consentimiento familiar para la donación: Con el cónyuge o su representante legal o los parientes consanguíneos más cercanos. En ausencia de familiares más próximos, se pueden considerar hasta los de tercer grado inclusive.
Firma del Acta de Donación: ante el Director del hospital o clínica o su delegado, explicitando los órganos y tejidos que se deseen donar.
Autorización médico legal: si procede (ver Artículo 12, ley 19.451).
Laboratorio de Histocompatibilidad ISP: envío de muestras de sangre y ganglios para cross match y tipificación HLA. Para donante con criterio expandido (DCE), la selección de los receptores de trasplante renal no considera la tipificación HLA, con el fin de no prolongar el tiempo de isquemia fría. En este caso, este examen se efectúa posteriormente Envío de muestras de sangre para guardar, con el fin de efectuar exámenes complementarios y de seguimiento.
Extracción de órganos
Distribución de órganos: El Instituto de Salud Pública (ISP) selecciona y asigna el riñón al receptor según los siguientes criterios: un riñón para pacientes del Centro de Trasplantes que procura (riñón casa), el otro riñón para pacientes de la Lista Nacional (riñón pool). La selección se basa en la compatibilidad de grupo ABO, cross match negativo, mejor compatibilidad HLA (excepción DCE), sensibilización HLA, mayor tiempo de espera en lista de trasplante y edad menor de 18 años. En el caso de no contar con receptores para el riñón casa, los dos riñones van al pool nacional (ver Documentos de Distribución de Órganos).
Verificación de antecedentes del donante y del riñón asignado: Centro de procedencia. Identidad, edad y género. Causa de muerte. Condición hemodinámica, flujo urinario, creatinina plasmática previa a la extracción. Grupo ABO, informe cross match, compatibilidad HLA (si procede). Hora de procuramiento, tiempo de isquemia fría, viabilidad del riñón, preservación y embalaje adecuado, riñón derecho o izquierdo. Serologías para VIH, VHC negativas, antígeno de superficie hepatitis B negativo
Trasplantes

Aproximadamente un 10% de los donantes experimentan un paro cardíaco previo a la extracción de los órganos. En estos casos se recomienda efectuar masaje cardíaco, mantener la ventilación asistida y proceder a la extracción de los riñones.

Los programas de trasplante de pacientes en paro cardíaco (paro cardíaco irreversible ocurrido en personas sin criterios de muerte encefálica) no están contemplados en esta guía.

La entrevista y la obtención del consentimiento familiar es una de las partes más importantes y más difíciles en el proceso de la donación para trasplantes, sin la cual no es posible el resto de este proceso. El clima de dolor y aflicción que rodea a la familia hace que el momento de efectuarla, no sea el más apropiado. Sin embargo, debe hacerse por un profesional entrenado, en un lugar tranquilo, sin interrupciones, (apagar el celular), entregando la información precisa, dando respuestas claras a las preguntas formuladas y hacer mención a la ley 19.451 para solicitar el consentimiento para la donación.

LA EVALUACIÓN DEL CANDIDATO A TRASPLANTE RENAL

INTRODUCCIÓN

Estas guías fueron diseñadas para facilitar la evaluación de los candidatos a trasplante renal, y no pretenden cubrir todos los aspectos de la evaluación, ni ser reglas rígidas a aplicar. Cada candidato a trasplante renal tiene sus particularidades y estas deberán ser abordadas según sus necesidades. La guía cubre aspectos pertinentes a adultos y niños con IRC avanzada o terminal. La evaluación del receptor de trasplante debe ser lo más eficiente y costo efectivo.

La evaluación comienza cuando el paciente es derivado al centro de trasplantes y en las primeras sesiones será posible identificar las posibles barreras para el trasplante como por Ej. Enfermedad cardiovascular severa, abuso de drogas y alcohol, mala adherencia a tratamiento médico. Si estas existen debe solicitarse una evaluación por especialista para asegurarse que estas barreras podrán ser removidas antes de seguir con test adicionales. Esta interacción con otros especialistas ligados al estudio de trasplante puede resultar útil en asegurar un proceso de evaluación costo-efectivo. En la evaluación y entrevista inicial es posible identificar pacientes quienes no son candidatos para trasplante y ayudar a evitar incurrir en costos mayores. (1). El trasplante anticipado es una opción para donantes vivos y DC, ya que los resultados han sido mejores que los resultados después de iniciada la diálisis en adultos (2, 3, 4, 5) y en niños (3) de manera que puede hacerse simultanea preparación para diálisis y/o trasplante.

El proceso de derivación y manejo de los candidatos a trasplante:

1. Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal deberán ser informados de las distintas alternativas terapéuticas por su nefrólogo tratante, Diálisis o Trasplante, idealmente en período prediálisis.
2. Si se considera el trasplante como una alternativa terapéutica deberá ser derivado a centro de trasplante, para información, educación y estudio del candidato a trasplante renal e incorporación a la Lista de Espera de Trasplante renal
3. Los pacientes deben ser referidos al centro de trasplante tan pronto como se planifique que la terapia de reemplazo será necesaria en los próximos 6 a 12 meses (C). Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal deben recibir un trasplante renal tan pronto como sea posible para optimizar sus resultados clínicos (Trasplante renal anticipado)
4. Dado que la incidencia de ERCT en niños es baja (4-6 niños/pmp < 15 años) y que presentan características y condiciones diferentes, el trasplante renal en niños debe ser realizado en centros pediátricos especializados con equipos multidisciplinarios expertos
5. Los pacientes deberán ser informados por parte del nefrólogo y cirujano del equipo de trasplante del centro correspondiente de los riesgos y beneficios de este.
6. Debe ser informado de opciones a considerar de particulares tipos de donantes cadavéricos (donante marginal) y en conocimiento de sus riesgos y beneficios aceptar un trasplante en estos casos o permanecer en lista de espera.
7. Si dispone de un donante vivo puede optar por esta opción una vez completado el estudio correspondiente de su donante.
8. Deberá quedar registro del consentimiento informados de esta decisión de trasplante, en pleno conocimiento de los riesgos y beneficios de esta terapia (anexo Consentimiento informado).

9. De no haber aceptación de someterse a estudio para acceder a lista de espera para trasplante, esta decisión deberá quedar registrado como también la causa de la negativa (anexo Aceptación de trasplante).
10. Sin perjuicio de lo anterior los pacientes en diálisis crónica sin contraindicación médica para un trasplante deberán ser consultados a lo menos una vez al año respecto a su decisión de trasplante, esta consulta deberá ser realizada por el médico de la Unidad de Diálisis o el por el nefrólogo tratante, y quedar documentada la aceptación o negativa en un documento (anexo Aceptación de trasplante), que debe ser firmado por el paciente e incluida en la ficha médica donde se encuentre el paciente.
11. El estado de los candidatos en lista de espera para un trasplante deberán ser re-chequeados según pauta local mínimo anual. Los pacientes diabéticos, mayores de 65 años o con condiciones médicas factores de riesgo deberían ser evaluados con mayor frecuencia.
12. El candidato a trasplante debe estar informado que su permanencia en la lista de espera no garantiza el trasplante ya que sus condiciones médicas pueden cambiar mientras permanece en esta. Si aparece alguna contraindicación médica para trasplante deberá ser inactivado, situación que deberá quedar registrada en ficha médica y enviada documentación a ISP
13. El candidato a trasplante una vez completado su estudio y previo a su ingreso a lista de espera deberá ser presentado de reunión del equipo de trasplante para su aceptación final de ingreso a lista de espera y a su vez ser informado de la fecha de ingreso a lista, documentada en ficha clínica.

Indicaciones de trasplante

El trasplante está indicado en todos los pacientes con insuficiencia renal crónica e irreversible en estadio terminal. El nivel de función renal con el cual se indica trasplante no es del todo claro, así la recomendación de United Network for Organ Sharing para trasplante renal cadavérico, es con función renal medido por Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) menor a 18 ml/min (1). La Sociedad de Trasplante Canadiense en 2005, en sus guías de consenso sugiere que el trasplante debería ser realizado con VFG menor a 20 ml/min. (2) y con la evidencia de un deterioro irreversible sobre un período de 6 a 12 meses. Una excepción puede ser hecha cuando se considera trasplante renal combinado con otro órgano sólido simultáneo.

Selección del receptor

Por lo anteriormente expuesto serán potenciales receptores, todos aquellos pacientes portadores de IRC terminal en estadio IV bajo 20 ml/min. y estadio V. Los límites de edad son también tema de discusión actual siendo entre un mínimo de 65 años y hasta 75 años. Los potenciales receptores deben cumplir con condiciones generales que permitan aceptar un trasplante y someterse a una terapia inmunosupresora. Por otra parte, las expectativas de vida son superiores para un receptor al cual se le realiza un trasplante que aquel que permanece en diálisis en igualdad de condiciones a cualquier edad y esto es especialmente verdad para los pacientes diabéticos. El objetivo del trasplante renal es mejorar la calidad y las expectativas de vida de los pacientes que padecen de IRT, sin embargo, existen situaciones que se asocian a un riesgo elevado de morbimortalidad por lo cual se contraindica su realización. (1-5)

Recomendaciones: Indicación de trasplante

1. Todo paciente con IRC etapa V o con VFG menor a 20 ml/min. sin contraindicaciones absolutas (GR A).

2. Todo potencial receptor de trasplante debe ser referido para evaluación en el programa de trasplantes una vez que la terapia de reemplazo renal espere ser iniciada en los siguientes 12 meses (GR C).
3. Los pacientes ya en terapia de reemplazo renal deben ser referidos para la evaluación de trasplante tan pronto como sus condiciones medicas lo permitan (GR C)
4. El trasplante renal anticipado es la forma preferida de reemplazo renal y de ser posible debe incentivarse (GR A).
5. La edad en si no es contraindicación, pero la recomendación queda limitada a 70 años y cuidadosas excepciones por sobre este limite (B).
6. Los candidatos a trasplante renal deberán tener expectativas de vida mayor a 5 años (GR C).
7. Los niños deben ser evaluado para trasplante lo más precoz posible independiente de la edad y peso. El momento del trasplante en el niño pequeño está influenciado en parte por las dificultades técnicas especialmente en el menor de 1 año y por la experiencia en el equipo de trasplante. La mayoría de los centros esperan que el receptor alcance al menor 8 a 10 kg. (GR B).
8. El retraso cognitivo y neurológico no es contraindicación absoluta para trasplante renal en niños. El trasplante renal se ha asociado a mejoría en la función cognitiva y psicomotora y el pronóstico del injerto es similar a otros niños. La decisión de someter a terapia de reemplazo renal a niños con retraso severo del desarrollo se realizará en conjunto con su médico tratante y familia y considerará los mejores intereses del niño con respecto a los beneficios y morbilidad de las terapias de reemplazo renal. (GR B).

Contraindicaciones para ingresar a la Lista de Espera de trasplante

Absolutas:

- Pacientes con cáncer activo
- Pacientes con infecciones sistémica activa (aguda o crónica no tratada)
- Pacientes con enfermedades cuya expectativa de vida sea inferior a 2 años, de acuerdo al informe del especialista.

EVALUACIÓN DEL POTENCIAL RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL

Los objetivos de la evaluación pre-trasplante son:

1. Asegurar que el trasplante renal es técnicamente posible
2. Asegurar que la expectativa de vida del receptor no será comprometida por el trasplante
3. Asegurar que la sobrevida del injerto no estará limitado por muerte prematura
4. Asegurar que las condiciones pre-existentes no son exacerbadas por el trasplante
5. Identificar medidas que se deben tomar para minimizar las complicaciones peri y post-operatoria
6. Informar al paciente de los probables riesgos y beneficios del trasplante.

PROTOCOLO DE EXÁMENES Y EVALUACIONES DEL CANDIDATO A TRASPLANTE

Historia clínica
Examen físico
Exámenes generales: <ul style="list-style-type: none">▪ Grupo y Rh▪ Hemograma con recuento plaquetas y velocidad de sedimentación▪ Pruebas de coagulación (TTPA, protrombina)▪ Perfil bioquímico (albúmina, ácido úrico, bilirrubina total, calcio, fósforo, colesterol total, deshidrogenasa láctica, fosfatasas alcalinas, glucosa, nitrógeno ureico, proteínas totales, transaminasas GO y GP)▪ Perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, colesterol total/HDL)▪ Electrolitos plasmáticos▪ Paratohormona▪ Test de tolerancia a la glucosa (casos seleccionados)▪ Examen de orina completo▪ Índice proteína/creatinina orina aislada▪ Urocultivo
Control de enfermedades infecciosas: <ul style="list-style-type: none">▪ Antígeno de superficie Hepatitis B▪ Anticuerpos anti Hepatitis C▪ Anticuerpos anti VIH▪ Serología HTLV 1/2, Citomegalovirus (CMV), Virus Ebstein Barr (VEB), Varicela Zoster (VVZ)▪ Serología Chagas y Toxoplasmosis▪ Test de Lues▪ Parasitológico de deposiciones

Estudio de imágenes y evaluaciones específicas:

- Radiografía de tórax
- Ecotomografía abdominal
- Electrocardiograma
- Ecocardiograma
- Mamografía en > 40 años o > 25 años si tiene historia familiar de cáncer de mama
- Citología vaginal o Papanicolau de acuerdo a la edad
- Antígeno prostático en > 50 años
- Gonadotropina coriónica o sub unidada B en mujeres en edad fértil
- Endoscopia digestiva alta
- Edad ósea en niños menores de 15 años
- Cistoscopia
- Pruebas de función pulmonar cuando este indicado
- Uretrocistografía ver casos especiales
- Colonoscopia en hombres > 50 años

Evaluación por especialistas:

- Cardiología
 - Ginecología a toda mujer en edad fértil
 - Urología en hombres > 50 años
 - Dental
 - Otorrinolaringología
 - Oftalmología
 - Evaluación psiquiátrica en casos seleccionados
- Evaluación de cualquier enfermedad previa

Evaluación inmunológica y estudio histocompatibilidad (ver sección correspondiente).**EDAD DEL RECEPTOR:**

- La edad avanzada por sí sola no es una contraindicación de trasplante renal pero las comorbilidades relacionadas con la edad son factores limitantes importantes (GR B).
- A los pacientes de mayor edad se les debe ofrecer la posibilidad de trasplante renal por la mejor sobrevida comparada con la diálisis (GR B).
- El candidato a trasplante renal debe tener una probabilidad de sobrevida razonable, más allá del posible tiempo de espera para el trasplante (GR C)
- Pacientes en edad avanzada requieren una evaluación detallada con especial énfasis en las patologías cardiovascular y enfermedades malignas (GR B).
- Pacientes con edad avanzada en lista de espera requiere reevaluación periódica más frecuente (GR C).
- Los pacientes deben ser informados sobre el aumento de los riesgos relacionados con la edad (GR B)
- Los receptores con edad avanzada tienen mayor riesgo de infecciones y menor riesgo de rechazo por lo que la inmunosupresión debe ser individualizada (GR C)
- El momento del trasplante en el niño pequeño está influenciado en parte por las dificultades técnicas especialmente en el menor de 1 año y por la experiencia del equipo de trasplante (GR C)

Si bien no hay controversia sobre el hecho que el trasplante renal ofrece mejoría en la sobrevida y calidad de vida de los pacientes jóvenes con ERCT, existe debate sobre el trasplante renal en personas de edad avanzada. En la última década, ha habido un aumento de la proporción

de pacientes mayor de 65 años que reciben diálisis, datos de UNOS muestran que cerca del 10% de los pacientes en lista de espera tiene 65 años o más. A pesar que la expectativa de vida es menor en el paciente añoso comparado con receptores de trasplante renal más jóvenes, hay una serie de estudios que demuestran que pacientes > 65 años que han sido trasplantados tienen menor mortalidad que aquellos que continúan en diálisis (1,2) y los resultados del trasplante en receptores de edad avanzada son buenos (3,4,5). Sin embargo, un tiempo prolongado en la lista de espera de este subgrupo de pacientes (>65 años), disminuye significativamente los beneficios en los resultados clínicos y las ventajas económicas del trasplante (6), por lo que deben desarrollarse políticas que disminuyan el tiempo de espera de estos pacientes (7).

Dado que la edad fisiológica y los estados comórbidos son los principales factores que influyen en el pronóstico del paciente y del injerto, se debe realizar una evaluación detallada con énfasis en enfermedades cardiovasculares, enfermedades gastrointestinales ocultas, infecciones y enfermedades malignas (ver secciones correspondientes). Por una menor respuesta inflamatoria e inmunológica, estos pacientes tienen menor riesgo de rechazo por lo que una inmunosupresión de menor intensidad disminuye la morbilidad y mortalidad postrasplante. Los pacientes deben ser informados de los potenciales riesgos relacionados con la edad, incluyendo la mayor frecuencia de muerte, principalmente por causas infecciosas y cardiovasculares (3,5,7,8).

En los niños pequeños el momento del trasplante es influenciado en parte por los problemas técnicos inherentes a las técnicas quirúrgicas del trasplante con riñones de donantes de adultos, especialmente en el menor de 1 año. La mayoría de los centros esperan que el receptor alcance al menos 8 a 10 kg, sin embargo, niños de menor tamaño no tienen una contraindicación absoluta para el trasplante, y centros especializados, con suficiente experiencia en trasplante de receptores pediátricos han tenido éxito logrando resultados semejantes a los de los niños mayores (9,10).

OBESIDAD

Introducción

Los efectos de la obesidad en pacientes sometidos a cirugía están bien documentados. La obesidad y su asociada comorbilidad pueden afectar prácticamente todos los sistemas orgánicos. La enfermedad cardiovascular en los pacientes obesos, se ha asociado con un aumento de la morbilidad y mortalidad en el post operatorio de los pacientes quirúrgicos. En pacientes obesos trasplantados el aumento de la mortalidad y la falla del injerto han sido atribuidos a complicaciones asociadas con obesidad mórbida, incluyendo, enfermedad cardíaca, hipertensión y diabetes mellitus (1).

Sin embargo existen opiniones encontradas en la literatura en relación a obesidad y trasplante. Algunos estudios han demostrado una disminución de la supervivencia de los riñones trasplantados y un aumento de la mortalidad y complicaciones después del trasplante, mientras otros no muestran significativa morbilidad adicional en pacientes obesos. En cambio otros autores niegan a los pacientes obesos en hemodiálisis la oportunidad de ser trasplantados (1). A pesar de la clara asociación entre obesidad y mortalidad en la población general y en los pacientes en diálisis, el impacto de la obesidad en el post trasplante de riñón ha resultado ser poco claro (1).

Definición

El índice de masa corporal (BMI) representa la medida más práctica de la adiposidad de una persona. Este es calculado dividiendo el peso en kilogramos por la altura en metros cuadrados (kg/m^2). En adultos se considera:

- 25 a 29.9 kg / m^2 Sobrepeso
- 30 a 34.9 kg / m^2 Obesidad (Clase I)
- 35 a 39.9 kg / m^2 Obesidad moderada (Clase II)
- 40 a 49.9 kg / m^2 Obesidad severa (Obesidad mórbida) (Clase III)
- $>50.0 \text{ kg} / \text{m}^2$ Obesidad súper mórbida (Clase IV)(2)

Debido a que algunos individuos pueden tener un BMI > 30 que no es por un exceso de grasa corporal se recomienda que la definición en adultos incluya medir la circunferencia de la cintura $> 102 \text{ cm}$ en el varón y $> 88 \text{ cm}$ en la mujer (3).

Evidencias

- En la población general existe una fuerte evidencia de que la obesidad es un factor de riesgo para presentar eventos cardiovasculares y aumento de la mortalidad en adultos.
- En la población general hay pocos estudios que evalúen los efectos de los tratamientos de la obesidad en los eventos cardiovasculares o mortalidad.
- En receptores de trasplante renal, la obesidad está asociada con eventos cardiovasculares y mortalidad.
- En receptores de trasplante renal existen pocas razones para creer que las medidas para reducir el peso no sean igualmente efectivas que en la población general. Sin embargo hay algunas razones para creer que el manejo farmacológico y quirúrgico de la obesidad pueda ser más dado a provocar daño que en la población general (3).

La consejería estándar, en base a dietas para reducir el peso, son guías recomendadas en la población general, es poco probable que ocasione daño a pacientes receptores de riñón. El manejo farmacológico de la obesidad en receptores está aún poco explorado. Los efectos adversos de los agentes disponibles limitan su uso en la población general y probablemente tienen un mayor potencial de efectos adversos en receptores de trasplante renal. Existen evidencias anecdóticas que sugieren que la cirugía bariátrica pueda ser hecha con seguridad en receptores de riñón y los resultados revelan una reducción del peso al menos en el relativamente corto período de seguimiento (3).

Trabajos pequeños no controlados en pre trasplante renal sugieren que la dieta y otras modificaciones en el comportamiento son seguras para ayudar a reducir el peso en el corto plazo. No hay evidencias que una dieta sea superior a otra. Una razonable meta es crear un déficit calórico de 500 – 1000 Kcal / día. Dietas de 1000 – 1200 Kcal / día para mujer y 1200- 1500 Kcal / día para varón son efectivas. Aumentar la actividad Física puede ayudar a sostener la disminución del peso y reducir el riesgo cardiovascular Independiente de la reducción del peso.

Algunas guías clínicas en la población general recomiendan bajar de peso previo a la cirugía a pacientes con obesidad severa, BMI $> 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ o $> 35 \text{ kg}/\text{m}^2$ con comorbilidades. La cirugía bariátrica puede incluir banda gástrica o by pass gástrico (en Y de Roux). Estudios controlados

sugieren que la cirugía bariátrica puede ser efectuada en forma segura en pacientes receptores seleccionados. Sin embargo la incidencia de complicaciones puede ser mayor (4).

Guías de Tratamiento para bajar de peso del Instituto Nacional del Corazón Pulmón y Sangre (11)

Tratamiento	BMI (kg / m2)				
	25-26.9	27- 29.9	30-34.9	35-39.9	>40
Modificación hábitos	sí	sí	sí	sí	sí
Farmacoterapia	si hay comorb		sí	sí	sí
Cirugía bariátrica	si hay comorbilidades				

Las comorbilidades consideradas importantes al postular el manejo farmacológico son: Enfermedad coronaria establecida, otras enfermedades arterioescleróticas, diabetes tipo II, apnea del sueño, hipertensión, tabaquismo, alta LDH, bajo HDL, alteración de la glicemia en ayunas, historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz, edad (mayor de 45 años en varones y mayor de 55 años en mujeres). Comorbilidades consideradas importantes al postular cirugía: Enfermedad cardíaca coronaria, otras enfermedades arterioescleróticas, diabetes tipo II y apnea del sueño.

Recomendaciones

Investigaciones adicionales son necesarias para determinar el efecto de la cirugía bariátrica en el resultado de los receptores de trasplante renal (3). La obesidad per se no es una contraindicación para el trasplante. Sin embargo una minuciosa evaluación pre trasplante es recomendada e intentar reducir el peso es lo recomendado (5).

CÁNCER Y TRASPLANTE

Un cáncer activo es una contraindicación para trasplante porque la inmunosupresión (IS) intensiva puede agravar la enfermedad maligna intercurrente, comprometiendo la vida del paciente y los resultados del trasplante a largo plazo^(1,2,3). Por otra parte, en el post trasplante el riesgo de severas formas de cáncer está significativamente aumentado, debido en parte a alteraciones del sistema de vigilancia inmune en el contexto de inmunosupresión concomitante⁽⁴⁾. El cáncer es responsable del 1% - 4% de la mortalidad de la población en diálisis. Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en diálisis tienen mayor riesgo de cáncer que la población general^{(5), (6)}.

Su incidencia post trasplante es de 4% a 18%. El cáncer es una de las principales causas de muerte después del trasplante (16% experiencia del Hospital Barros Luco Trudeau) y un tercio de los pacientes mueren con injerto funcionando⁽⁷⁾. El riesgo relativo de cáncer en la población de trasplantados es especialmente mayor en pacientes jóvenes (15 a 30 veces) que en pacientes mayores (2 veces) comparados con la población general y en órganos específicos⁽⁸⁾.

Después del desarrollo del cáncer, la supervivencia de los receptores es pobre y las opciones de tratamiento limitadas por el trasplante y las comorbilidades. Es importante considerar opciones para prevenir o conseguir un diagnóstico precoz del cáncer post trasplante.

Hay 3 situaciones en las cuales pueden ocurrir neoplasias en receptores de trasplante renal:

- Transmisión desde donantes (abordada en estudio del donante)
- Enfermedad latente o conocida previa al trasplante
- Enfermedad maligna de novo después del trasplante.

Enfermedad latente o conocida previa al trasplante

Deberá realizarse un estudio dirigido a la búsqueda de patología neoplásica intercurrente y en el caso de detectarse un cáncer activo además de ser tratado, estos pacientes no podrán ser ingresados a la lista de espera hasta que haya pasado un tiempo suficiente de observación que garantice el menor riesgo de recurrencia según información respectiva (Tabla 1 de recomendación “Tiempo de espera mínimo entre el tratamiento del cáncer y el trasplante”).

El 54% de la recurrencia de cáncer ocurre dentro de los dos primeros años del trasplante, un 33% entre los 2 y 5 años y 13% sobre 5 años. Por lo que es prudente recomendar un tiempo mínimo de 2 años previo al trasplante en los pacientes que han sufrido un cáncer y un tiempo mayor según grado de recurrencia de tipo de cáncer en particular. Deberá contarse con el consentimiento e informe del especialista. Hay tumores con bajo grado de recurrencia que pueden ser considerados para trasplante inmediato después de un exitoso tratamiento (como por ejemplo, carcinoma de células renales incidental, cáncer de piel no melanoma, cáncer cérvico uterino in situ).

Podrá considerarse modificación de la IS con un régimen IS basado en mTor i, en estos pacientes siguiendo al trasplante, esta terapia está asociada con reducida incidencia de malignidad⁽⁹⁾. Se informará a los pacientes de los siguientes riesgos asociados a cáncer de acuerdo a la siguiente experiencia internacional (Tabla 2).

Tabla 1
Recomendación “Tiempo de espera mínimo entre el tratamiento del cáncer y el trasplante”

Tipo de cáncer	% de recurrencia post tx	Tiempo de espera pretrasplante	Grado recomendación
Cáncer de piel no melamona Basocelular Espinoceular	Nuevos o recurrentes pos tx 48%	No No está claro, 2 años	C C B
Melanoma	21%	5 años	B
Ca cervicouterino in situ	6%	No 2 a 5 años	B B
ca invasor del cuello uterino cuerpo uterino	4%	2 años	B
Cáncer renal Incidental 5 cm y/o Infiltrante Tumor de Wilms	27% Tu de Wilms =13% pacientes con síndrome de Denys Drash nefrectomía bilateral por riesgo de recurrencia	No o 2 años 5 años 2 años	B B B
Vejiga in situ o papiloma no invasor de bajo grado invasivo	29%	No 2 años 2 años	B B B
Testículos	5%	2 años	
Tiroides	7%	2 años	
Mama	23%	5 años	B
Colorectal	21%	5 años	B
Próstata Lesión localizada	18%	2 años No	B B
Linfoma PTLD Mieloma	11% Ver capítulo PTLT 67%	2 años No se recomienda trasplante. No contraindica trasplante y no requiere tiempo de espera.	B C C
Gamopatía monoclonal de causa incierta			
Sarcoma de Kaposi	29%	2 años	B
Cáncer hepático	No disponible (alto grado de recurrencia y malignidad en tx hepático)	No se recomienda trasplante.	C
Cáncer pulmonar	No disp.	>2 años después de tratamiento exitoso.	C

(1) American Journal of trasplantation, supl 3, vol 9, 2009 y AJT 2001; Suppl. 1: Vol. 2: 5-95

Tabla 2
Riesgo de recurrencia de cánceres preexistentes

0-10%	Tumores renales descubiertos incidentalmente, linfomas, carcinoma testicular, carcinoma de tiroides y cáncer cervicouterino.
11-25%	Cáncer uterino, tumor de Wilms, cáncer de próstata, colon y mamario.
26%	Cáncer vesical, sarcomas, cáncer cutáneo (melanoma y no melanoma), cánceres renales sintomáticos, mieloma.

Los pacientes con IRCT en lista de espera particularmente los mayores de 50 años deben realizarse un screening para detectar la preexistencia de cáncer (tabla 3).

Tabla 3
Pesquisa para detectar la pre-existencia de cáncer

1. Exhaustiva historia y examen físico incluyendo examen dermatológico.
2. Examen ginecológico: citología vaginal y colposcopia, de acuerdo a la edad.
3. Mamografía en mujeres mayores de 40 años o con historia familiar de cáncer de mama.
4. Examen prostático: Nivel de antígeno prostático específico (APE) y examen rectal digital (ERD) en hombres mayores de 50 años.
5. Test de sangre oculta en deposiciones o coloscopia de acuerdo a las prácticas locales.
6. Rx tórax
7. Ecoabdominal para excluir carcinoma de células renales u otros tumores abdominales.

Enfermedad maligna de novo después del trasplante

El riesgo de cáncer post trasplante es de 2 a 30 veces mayor que la población general^{(10), (11)}.

El cáncer post trasplante es una de las más comunes causas de muerte, es responsable del 9% al 12% de las causas de muerte de los receptores de trasplante renal⁽¹²⁾ y la mayoría de los cánceres afectan la piel o el sistema linfático.

Varios factores contribuyen a la presencia de cáncer en el post trasplante y se debe realizar screening anual para detectar nuevos cánceres, como también debe intentarse reducción de IS según riesgo individual^(13, 14).

Factores que incrementan el riesgo de cáncer de novo en post trasplante:

1. Exposición al sol: cáncer de piel
2. Abuso de analgésicos: cáncer urotelial
3. Enfermedad renal multiquística adquirida: cáncer renal
4. Inmunosupresores: CNI y anticuerpos anti linfocíticos
5. Infecciones virales: EBV, herpes virus 8, papilomavirus humano, HBV, HCV, HEV (hepatitis E).

Tabla 4

Tabla de cáncer categorizada por SIR (radio de riesgo estandarizada) en pacientes con trasplante renal y riesgo de cáncer según KDIGO 2009

KDIGO Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009, 9 supp 3, S82-82

	Cáncer común ^a	Cáncer común en la población de transplantado (estimada) ^b	Cáncer raros
Alto SIR (>5)	Sarcoma de Kaposi (Con HIV)	Sarcoma de Kaposi Vagina Linfoma no Hodgking Riñón Piel no melanoma Labio Tiroides Pene Intestino delgado	Ojos
Moderado SIR (>1,5)	Pulmón Colon Cuello uterino Gástrico Hígado	Oro-nasofaríngeo Esófago Vejiga Leucemia	Melanoma Laringe Mieloma múltiple Año Linfoma de Hodgking
Bajo SIR, riesgo no aumentado	Mamas Próstata Recto		Ovario Útero Páncreas Cerebro Testículos

a = >10 por 10.000

b = >10 por 10.000 en población de trasplante

Cáncer de piel y sarcoma de Kaposi

▪ Cáncer de piel no melanoma

El cáncer de piel representa el 50% de los cánceres post trasplante y el 50% son de células escamosas. Está relacionado estrechamente a la exposición solar, rayos ultravioleta, al ag HLA B 27 y al grado de IS.

Son de alto riesgo: pacientes con piel clara, viven en zonas de mayor exposición solar o con baja capa de ozono, tienen ocupación que los expone al sol, altas dosis de sol en su infancia, antecedentes de cáncer de piel.

La incidencia de cáncer a la piel es alta en la población de transplantados y aumenta a 5% a los 5 años, 16% a los 10 años y 52% a los 20 años⁽¹⁵⁾. La incidencia de cáncer de piel aumenta con la edad (>50 años)⁽¹⁶⁾, con ciclosporina⁽⁹⁾ y duración de la IS.

Recomendación: Auto examen, examen dermatológico anual y uso de bloqueadores de sol total (evidencia: 2 a) GR:C⁽¹⁷⁾.

Aún no hay claridad si los grupos de altos riesgos podrían beneficiarse del cambiar a mTor i para reducir el riesgo de cáncer de piel (GR:C)⁽¹⁸⁾.

Profilaxis con acitretin (retinoides orales) puede ser considerada si el beneficio es mayor a los efectos colaterales de la droga (GR:C) ⁽¹⁹⁾.

- Sarcoma de Kaposi

La incidencia de sarcoma en la población en diálisis es muy baja pero en la población de pacientes trasplantados es de 0.1% a 4% ⁽²⁰⁾.

Este guarda estrecha asociación con HHV8 (sero+ 68% vs sero-17%) ⁽²¹⁾.

Recomendación: Desconocemos la prevalencia de HHV8 en nuestro medio, Screening de HHV8 para población de alto riesgo es aun controversial ⁽²²⁾ (evid:4).

Uso de mTor i, puede ser preferido (GR: 3) ⁽²³⁾.

- Melanoma maligno

Es más frecuente que en la población general ⁽²⁴⁾ y su comportamiento es más agresivo que en la población general ⁽²⁵⁾.

Recomendación: Auto examen, examen dermatológico anual y uso de bloqueadores de sol total (evidencia: 2a) GR: C. Reducción de IS según riesgo individual ⁽¹³⁾.

- Carcinoma genital y anal

Representa el 2,5 al 2,8% de los cánceres de la población de trasplantados.

El cáncer de vulva y ano es 100 veces mayor que en la población general y se asocia a la presencia de infección por papilomavirus humano (HPV) y cerca del 30% tienen historia de condilomas acuminados.

Recomendación: Evitar la primo-infección con HPV. Detectar la neoplasia intraepitelial /HPV precozmente con frecuentes inspecciones, citología y biopsia.

Remover cualquier condiloma acuminado o neoplasia intraepitelial que se desarrolle ⁽²⁶⁾ (GR: C).

- Carcinoma de células renales

La incidencia de carcinoma de células renales en población en diálisis es 3,3 a 9,9 veces mayor que la población general ⁽²⁷⁾ y la recurrencia es de 27%. En los pacientes trasplantados de riñón es también mucho mayor que en la población general, sin embargo no hay evidencia que el screening sea costo-beneficio.

Los factores de riesgo para carcinoma de células renales son carcinoma previo y presencia de enfermedad quística adquirida. Algunas otras enfermedades como esclerosis tuberosa, nefropatía por abuso de analgésicos, Enfermedad de Von Hippel Landau y riñones poliquisticos son de mayor riesgo de recurrencia como de enfermedad tumoral primaria. Ocorre principalmente en los riñones propios pero también puede ocurrir en el riñón trasplantado. La prevalencia es de 0,5% a 3,9%, es decir es 10 a 100 veces mayor que en la población general.

Recomendación: Control anual con ecografía de riñones nativos y trasplantando: (evidencia 4)^(28, 29) (GR:C).

- Tumores uroteliales:

La incidencia es tres veces mayor que en la población general. La incidencia de cáncer de vejiga es 1,4 a 4,8 veces mayor en la población en diálisis que la población general. Los tumores son generalmente de células transicionales. El mayor riesgo lo tienen pacientes con IRC

secundaria a tóxicos, infecciones, uropatía obstructiva, exposición a carcinógeno y exposición anterior a ciclofosfamida.

Recomendación: Hematuria macroscópica obliga al estudio del sistema urinario: vejiga, uréteres y riñones (GR:C) y mayor pesquisa en la población de alto riesgo (cistoscopia) ⁽²⁷⁾.

▪ Cáncer de próstata:

La prevalencia de adenocarcinoma prostático es de 0,3% a 5,8% en la población masculina trasplantada de acuerdo a su edad. Para los pacientes tratados de un cáncer prostático el grado de recurrencia es de 18% ⁽³⁰⁾. La mayoría de los cánceres prostáticos están localizados al momento del diagnóstico si se realiza control anual.

Recomendación: Control anual de Antígeno Prostático Específico (APE) y Examen Digital Rectal (ERD) en receptores mayores de 50 años y con alto riesgo (parientes con antecedentes de cáncer prostático) (evidencia: 4, GR:C). Considerar que el APE libre puede ser removido por membranas de diálisis de alto flujo ^(31,32).

▪ Cáncer cervicouterino (CCU):

Es 3 a 16 veces más frecuente en las mujeres trasplantadas que en la población general.

En la gran mayoría será carcinoma in situ o neoplasia intraepitelial, pero puede ser de curso rápido y más agresivo que en la población general ⁽³³⁾.

En la población general hay una buena evidencia en el beneficio del estudio preventivo de cáncer CU y esta recomendación es mayor para la población en diálisis y trasplante. Se relaciona con el virus oncogénico VPH (virus papiloma humano) de transmisión sexual y en la población trasplantada hay reactivación de este virus por la IS. La prevalencia del VPH en el cervix de pacientes trasplantadas es alto (45%).

Recomendación: Evaluación anual con PAP, colposcopia y ex ginecológico después de tres años de iniciada la vida sexual o en > de 21 años (evidencia 4). La vacuna para virus papiloma humano puede ser menos efectiva pero se recomienda realizarla en la población joven a pesar de no haber evidencia probada del costo-beneficio. La vacuna puede ser indicada antes o después del trasplante (virus inactivado) ⁽³⁴⁾.

▪ Cáncer de mama:

La incidencia de cáncer de mama en pacientes trasplantados es similar a la de la población general. Hay fuerte evidencia de el beneficio de control y pesquisa, la mamografía en mujeres entre 50 y 74 años decrece la mortalidad por cáncer de mamas en 23% ⁽³⁵⁾.

Recomendación: Control y pesquisa igual a el de la población general especialmente a mayores de 40 años ⁽³⁶⁾, con mamografía y ecomamaria.

Mujeres entre 50-69 años mamografía anual o bianual (GR: A).

Mujeres menores de 50 años y mayores de 69 años con factores de riesgo aumentados de cáncer de mama debe ser realizada mamografía anual o bianual (GR: B).

Mujeres con aumentado riesgo de cáncer pueden recibir tamoxifeno para reducir el riesgo, si el potencial riesgo sobrepasa el riesgo de la terapia (GR:C) ^(37, 38).

▪ Cáncer colorrectal

El riesgo en la población en diálisis es 0,9 a 1,2 veces mayor que en la población general, especialmente en mayores de 50 años. El riesgo post tx aumenta 10 veces a 10 años. Un factor de riesgo es la reactivación de infección por CMV y EBV (evidencia 4).

Al solicitar la colonoscopia a mayores de 50 años se debe hacer un cuidadoso análisis de riesgo beneficio individual (riesgo de complicaciones de colonoscopia en presencia de IS).

Recientes análisis muestran que el beneficio sobrepasa los riesgos en receptores de trasplante renal con edades entre 35 a 50 años ⁽³⁹⁾.

Recomendación: Control y pesquisa para mayores de 50 años, se recomienda test de sangre oculta en deposiciones, sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años, o enema baritado con doble contraste (cada 5-10 años) y en los pacientes con mayor riesgo se indica mayor frecuencia de control (GR: A) ^(38,39).

▪ Cáncer hepático

La incidencia de hepatocarcinoma es 1,2 a 1,5 veces más frecuente en la población en diálisis que la población general y el riesgo en trasplantados es también mayor que en la población general ⁽⁴⁰⁾.

Recomendación: En la población de alto riesgo (cirrosis hepática, hepatitis B) control y seguimiento que incluye ecoabdominal, TAC o Resonancia sin contraste y alfa feto-proteínas cada 12 meses. Debe considerarse la baja sensibilidad y especificidad de estos test antes de decidir conductas más invasivas (GR: C) ^(41,42).

▪ Mieloma múltiple

Incidencia es 3,2 -5,2 veces más común en la población en diálisis que la población general, (27), (43) con un alto grado de recurrencia post trasplante (67%) ⁽³⁰⁾.

Recomendación: Control de inmunolectroforesis en sangre y orina en pacientes mayores de 60 años y/o con enfermedad renal de causa desconocida (evidencia 4- GR: C).

Pacientes con mieloma múltiple probablemente no deban ser trasplantados (GR: C).

Pacientes con gamapatía monoclonal de significado incierto a pesar que pueden desarrollar mieloma no es un contraindicación absoluta para trasplante (GR: C) ^(30, 44-46)

MM y amilodosis AL: Se puede considerar actualmente una contraindicación relativa para trasplante renal, sin embargo se puede indicar el trasplante renal en quienes hayan sido sometidos a un exitoso trasplante células hematopoyéticas o reciban un secuencial trasplante renal DV y stem cell autólogo.

No hay contraindicación de trasplante renal para pacientes con Amiloidosis AA con enfermedad primaria controlada ^(47,52).

▪ Cáncer Pulmonar

El grado de incidencia estandarizado en la población en diálisis es de 0,9 a 1,4 semejante a la población general. El hábito de fumar se asocia con el riesgo de cáncer post trasplante y particularmente con el riesgo de cáncer pulmonar ⁽⁵³⁾.

Recomendación: Esfuerzos por abandonar el hábito de fumar pre y post trasplante (GR:A).

Historia clínica, examen físico y RX de tórax debe ser parte de el estudio rutinario pre trasplante (GR:C).

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE (PTLD)

Introducción

Los trastornos Linfoproliferativos se encuentran entre las complicaciones mas serias y potencialmente fatales de la inmunosupresión crónica en receptores de órganos para trasplante (2). El registro de tumores en trasplante de Cincinatti, encontró que los trastornos Linfoproliferativos, son la complicación maligna mas frecuente en pacientes trasplantados (excluyendo los canceres de piel, no melanomas y el cáncer in situ cervical).

La incidencia acumulada en pacientes trasplantados renales es de 1-5% (1) y ha aumentado durante los últimos quince años, probablemente como reflejo de la inmunosupresión mas intensa.

Los trastornos linfoproliferativos que ocurren después del trasplante tienen diferentes características que los que ocurren en la población general. Los Linfomas no Hodgking representan un 65% de los linfomas de la población general, comparado con un 93% en los receptores de trasplante (1,2). Estos tumores en su mayoría se originan en células B del receptor, aunque poco común también pueden originarse en células T y en forma extremadamente rara desde células natural killer (2). El compromiso extranodal es común y ocurre aproximadamente en el 30 – 70% de los casos.

Patogenia

La patogenia más importante en muchos pacientes parece estar relacionado a la proliferación de células B, inducida por la infección con el virus de Epstein –Barr, en el contexto de inmunosupresión crónica. Sin embargo, enfermedad con Epstein – Barr negativa puede ocurrir (2). Un estudio en receptores de trasplante hepático demostró (EBV) – mRNA en el tejido hepático antes de que la enfermedad se documentará en forma evidente; estos hallazgos fueron generalmente ausentes en los controles quienes no desarrollaron la enfermedad linfoproliferativa (6).

Los eventos EBV subyacentes que inducen la proliferación de las células B han sido algo mejor entendidas. Una proteína asociada a EBV (LMP-1) comunica señales a proteínas del huésped desde receptores de la familia del factor de necrosis tumoral, que pueden luego conducir al crecimiento y transformación celular (7).

Fundamentos (3)

- Hay 10 – 15 veces mayor riesgo para enfermedad por Epstein – Barr (incluyendo PTLD) en EBV – sero negativo, comparado con receptor EBV sero positivo.
- La medición de la carga viral es sensible, pero no específica para enfermedad por EBV y PTLD, particularmente en receptores de riñón previamente sero negativos.
- La carga viral se hace positiva antes del desarrollo de la enfermedad EBV.
- La identificación precoz de la infección primaria y el monitoreo de la carga viral permite intervenciones terapéuticas para prevenir la progresión de la enfermedad por EBV.
- Reducir la terapia inmunosupresora puede prevenir la enfermedad por EBV y PTLD.

- Reducir la terapia inmunosupresora es un efectivo tratamiento para muchos pacientes con enfermedad por EBV y PTLD.
- La carga viral es detectable y elevada en muchos pacientes que experimentan enfermedad por EBV, incluyendo PTLD, pero pueden estar elevadas también en pacientes asintomáticos.
- La presencia de PTLD en EBV negativo ha sido reportado, y estas lesiones se comportan diferentes que las de PTLD, EBV positivos.
- La infección primaria por EBV (herpes virus 4) es asociada con un aumento de la incidencia de PTLD en receptores de trasplante renal. Un receptor sero negativo para EBV, que recibe un riñón desde un donante EBV sero positivo, está en alto riesgo de desarrollar PTLD (1, 2, 3). Una carga detectada por primera vez o un aumento de la misma generalmente preceden la enfermedad por EBV y PTLD (3). Identificar a pacientes seronegativos con un aumento de la carga para EBV, ofrece la oportunidad para intervenir preemptivamente y potencialmente prevenir la progresión a enfermedad EBV incluyendo PTLD. Mientras esto ha sido observado preferentemente en receptores de trasplante renal pediátricos no hay razón para asumir que receptores adultos EBV sero negativos quienes reciben un riñón desde un donante sero positivo no estén también en alto riesgo de desarrollar enfermedad por EBV y por lo tanto se beneficiarían con el monitoreo de la carga de EBV (3).
- La infección primaria por EBV en receptores seronegativos ocurre más frecuente mente en los primeros 3 a 6 meses después del trasplante. Esto es debido al hecho que la fuente de la infección por EBV es atribuible ya sea al órgano donado o a productos sanguíneos recibidos por el paciente al momento del trasplante. Mediciones seriadas de cargas de EBV en individuos previamente negativos llevan a la identificación del inicio de la infección. La continua observación de las cargas de EBV en pacientes nuevos infectados, identifica a aquellos con rápidos aumentos de la carga viral quienes están en el más alto riesgo de progresar a enfermedad por EBV (3). La mayor fuente de infección por EBV en receptores de trasplante renal son ya sea el paso de leucocitos desde el órgano o la exposición a productos sanguíneos, (los cuales son administrados al momento o cercanos al trasplante). Por lo tanto la monitorización de la carga debe ser efectuado más frecuentemente durante los 3 – 6 meses después del trasplante (3). El riesgo de desarrollar infección por EBV después de este período está disminuido, pero no ausente, continúa vigilancia de la carga de EBV es recomendada aunque a intervalos menos frecuentes.

Pacientes EBV seronegativos con un aumento en la carga viral para EBV

El desarrollo de infección primaria por EBV después del trasplante de riñón se asocia con un marcado riesgo de desarrollar enfermedad por EBV y PTLD. Altas cargas de EBV han sido encontradas al momento del diagnóstico de PTLD. Debido a que las cargas se hacen positivas 4 a 16 semanas previas al desarrollo de PTLD, la presencia de un aumento en la carga de EBV identifica aquellos pacientes en quienes la intervención puede prevenir el PTLD (3).

El potencial rol de la terapia antiviral preemptive como respuesta a un aumento de la carga viral es controvertido. Niños sometidos a un trasplante de hígado tienen una reducción en el riesgo de EBV PTLD con la disminución de la medicación inmuno – supresora (tacrolimus) sin el concomitante uso de terapia antiviral. En contraste, falta evidencia para la eficacia preemptive de la terapia antiviral (acyclovir, ganciclovir) en respuesta a una elevada o creciente carga de EBV en la ausencia de reducción en la inmunosupresión (2,3).

Factores de Riesgo

El grado de inmunosupresión en pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos es de vital importancia particularmente aquellos tratados con ciertos tipos de drogas inductoras (OKT3, ATG, ATGAM, Timoglobulina, y Antagonistas del receptor de interleukina 2 o quienes han estado expuestos a dosis elevadas por un tiempo prolongado de tacrolimus (2).

Estado serológico de EBV; hay un aumento en el riesgo de PTLD entre los receptores seronegativos de donantes EBV seropositivos. Como un ejemplo, fueron evaluados 381 trasplantes no renales consecutivos en la Clínica Mayo. En la ausencia de uso de OKT3 y CMV miss match (receptor negativo y donante positivo), la incidencia de PTLD en receptores EBV seronegativos fue 24 veces mayor que para los receptores sero positivos (2).

Otros factores de riesgo para PTLD incluyen una historia de enfermedad maligna pre trasplante y pocos match HLA, así como también la edad. Los niños hacen con más frecuencia PTLD, probablemente a la observación que un mayor porcentaje de ellos son EBV seronegativos (2). El primer año post trasplante se asoció con la mayor incidencia de linfoma y se observó también un aumento en el riesgo en aquellos pacientes menores de 25 años de edad y caucasianos (2). Una combinación de factores de riesgo, aumentan el riesgo total. En series de la Clínica Mayo por ejemplo el tratamiento con OKT3 para rechazo y sero mis match para CMV, aumentan el riesgo en 4 a 6 veces sobre lo visto en receptores seronegativos. La presencia de tres factores de riesgo aumenta el riesgo vital y / o PTLD del Sistema Nervioso Central por un factor de 654, comparado con pacientes sin estos factores (2).

Diagnóstico de enfermedad por EBV

La enfermedad por el virus de Epstein Barr puede presentarse con una variedad de manifestaciones, incluyendo algunas no específicas, como fiebre, gastroenteritis, hepatitis y otros síntomas que pueden atribuirse a infección por CMV u otros patógenos. Aunque la biopsia para detectar la presencia de infección por EBV en tejido afectado es la forma definitiva para confirmar el diagnóstico, la confirmación histológica puede no ser posible en pacientes con síndromes clínicos inespecíficos, que pueden no localizar un órgano o tejido específico. (Por ejemplo en síndrome febril). Es por eso que la carga viral detectable y elevada es muy útil en la gran mayoría de los receptores de trasplante renal con enfermedad por EBV, incluyendo PTLD. La combinación de la presencia de un cuadro clínico compatible con la asociación de una alta carga viral para EBV provee una sensibilidad y específica aproximación diagnóstica de enfermedad por EBV (3). Sin embargo es necesario ser cauteloso al considerar este diagnóstico, dado que muchos pacientes pueden tener asintomáticas elevaciones de la carga viral de EBV. Por lo tanto tales pacientes pueden ser erróneamente diagnosticados de enfermedad por EBV, si ellos desarrollan una infección intercurrente, debido a un patógeno alternativo en el momento en que ellos están presentando una elevación asintomática en su carga de EBV. En estos pacientes, el diagnóstico tisular es el único método para confirmar la presencia o ausencia de enfermedad por EBV (3). La infección por EBV se asocia a diversas entidades clínicas, siendo las más relevantes las siguientes (11):

- Mononucleosis infecciosa
- Linfoma de Burkitt
- Carcinoma nasofaríngeo indiferenciado
- Síndromes Linfoproliferativos post trasplante

El diagnóstico serológico se basa en la detección de anticuerpos heterófilos (test de Paul- Bunnell), de inmunoglobulinas contra diversos antígenos nucleares (EBNA), antígenos precoces (EA), bien bajo el patrón de expresión celular difusa (EAd), o como restringidos (EAR) y contra la capsida (VCA). La serología IgG e IgM frente a VCA puede contribuir al diagnóstico de confirmación. La secuencia de aparición de las diversas inmunoglobulinas permiten diferenciar la primo – infección de la infección latente o de la reactivación (11,12). En los cuadros de Mononucleosis infecciosa producido por EBV, aparecen diversos anticuerpos tanto frente a los específicos del virus como, dependiendo de la edad, frente a proteínas no codificadas por él: Los llamados anticuerpos heterófilos (AH), que se caracterizan por provocar la aglutinación de los eritrocitos de mamíferos. Al inicio de la infección aparecen anticuerpos del tipo IgM e IgG frente al VCA, y de la clase IgG frente al EAd. Los anticuerpos VCA-IgM y EAd-IgG se mantienen unos dos o tres meses, mientras que los de tipo IgG frente al VCA pueden seguir detectándose de por vida. Los anticuerpos frente a los antígenos EBNA no aparecen al inicio de la infección, sino unos meses más tarde, por lo general coincidiendo con el declinar de los anticuerpos VCA-IgM y se mantienen igualmente de por vida. Aunque este es el patrón de respuesta habitual, hay que tener en cuenta situaciones excepcionales. Por ejemplo, los anticuerpos IgM frente al VCA pueden estar ausentes en la infección primaria, o persistir durante meses e incluso años; asimismo, la respuesta inmune al antígeno EBNA puede no aparecer nunca o volverse negativa en el caso de una inmunodepresión; por último, en un 4-20% de las personas que han pasado la infección, la respuesta a los antígenos precoces puede persistir de manera excepcional, por lo que no pueden tomarse de forma absoluta, cómo un marcador de infección reciente (12). Un patrón de infección pasada estaría definido por la presencia de anticuerpos VCA-IgG y antiEBNA, junto con la ausencia de AH y de anticuerpos específicos del tipo VCA-IgM. La respuesta AH alcanza su valor máximo generalmente en la segunda o tercera semana del inicio de la enfermedad y se mantiene durante varios meses (12).

Marcadores serológicos en las infecciones por el VEB (12)

Situación	Tipo de anticuerpos					
	Heterófilos	VCA IgM	VCA IgG	Anti EAd	AntiEAR	Anti EBNA
No infectados	-	-	-	-	-	-
Mononucleosis	+	+	+	+	-	-
Inf. Antigua	-	-	+	-	-	+
Reactivación	-	-	+	-	+	Variable
Linf. Burkitt	-	-	+	-	+	+
Ca nasofaríngeo	-	-	+	+	-	+

Diagnóstico de PTLD

Un diagnóstico seguro de PTLD requiere de un alto índice de sospecha, dado que el trastorno puede presentarse sutilmente y/o extranodalmente. La evidencia radiológica de una masa o la presencia de un elevado marcador serológico (tal como LDH) son sugerentes de PTLD, una tomografía con emisión de positrones (PET) scanner, positivo (posiblemente indicando áreas metabólicamente activas) también favorece el diagnóstico. Protocolos convencionales incluyen examen físico y scanner de cabeza a pelvis. Estas evaluaciones convencionales pueden fallar en la detección de enfermedad residual post cirugía.

Como se señalaba previamente las diferentes formas de PTLD son diagnosticadas histológicamente y distinguidos por una serie de hechos. Éstos incluyen la clonalidad, si elementos

de el proceso maligno están presentes, (tales como la ausencia o presencia de anormalidades clónales citogenéticas), reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas, e interrupción de la arquitectura de los tejidos adyacentes, origen donante versus receptor y si EBV puede ser detectado dentro del tumor (2). Para alcanzar un diagnóstico seguro, se requiere de la biopsia tisular, preferentemente quirúrgica, la que permitirá obtener el tejido suficiente para caracterizar completamente la lesión. La forma neoplásica óptima de PTLD secundario a EBV (+) debe cumplir con las siguientes características (2):

- Interrupción de la arquitectura tisular subyacente por un proceso Linfoproliferativo
- Presencia de poblaciones mono o oligoclonales determinadas por marcadores celulares o virales
- Infección de numerosas células por EBV

Si 2 de estos 3 hechos están presentes en combinación con un tumor linfoide, el diagnóstico de neoplasia PTLD se considera suficientemente establecido.

Prevención

Estudios observacionales, han sugerido que los pacientes con enfermedad por EBV son de alto riesgo de desarrollar PTLD. Se ha estimado que la mortalidad de EBV asociada a PTLD es sobre el 50 % (3). La presencia de inmunosupresión es el mayor factor de riesgo para desarrollar enfermedad por EBV, incluido PTLD. En muchos casos, la progresión de los síntomas clínicos es consecuencia de la incapacidad de montar una respuesta específica adecuada citotóxica de células T frente a EBV. Esto hace asumir que la reducción de la inmunosupresión puede resultar en resolución de la enfermedad por EBV. Es así que dos tercios de los pacientes con EBV y PTLD asociado responden a la reducción o retiro de la inmunosupresión (3).

Una relativamente alta incidencia de PTLD fue encontrada con la introducción de tacrolimus (FK506). Más aún el rápido descenso de estos agentes puede limitar el desarrollo de este trastorno (1-3). La alta incidencia descrita de PTLD entre los receptores EBV sero negativos de donantes EBV sero positivos, sugiere que la capacidad de suprimir la infección primaria por EBV y / o detectarla y tratarla precozmente puede minimizar el subsecuente desarrollo de PTLD (2,8). La efectividad de tanto el uso profiláctico de agentes antivirales, y la detección precoz de la infección primaria de EBV con PCR (reacción polimerasa en cadena), seguida de terapia antiviral y disminución del régimen inmunosupresor ha sido evaluada en paciente pediátricos que han recibido un trasplante hepático (2, 8).

Pacientes de alto riesgo para desarrollar PTLD (donante EBV positivo, receptor EBV negativo) recibieron un mínimo de 100 días de ganciclovir ev. (6 – 10 mg/Kg.) Mientras, aquellos de bajo riesgo (donante EBV negativo, receptor EBV positivo o negativo; donante y receptor EBV positivo), recibieron ganciclovir ev, solo durante su hospitalización seguido de acyclovir oral (40 mg / Kg.). El objetivo en relación a niveles de tacrolimus fue reducido a 2 – 5 ng / ml en pacientes en quienes un aumento en el número de copias fue detectada por PCR efectuada una vez al mes. PTLD fue definido como evidencia histológica de proliferación de células B y fue tratada con la reinstitución de ganciclovir EV.

Entre los pacientes de alto riesgo no hubo casos de PTLD y solo un caso de infección por EBV, entre los pacientes de bajo riesgo ocurrieron 2 casos de PTLD (de 22), ambos se resolvieron una vez suspendido el tacrolimus, hubo un caso de EBV el cual también se resolvió. El 5% de incidencia de PTLD con este nuevo régimen se compara favorablemente con la incidencia de 10% reportado previamente por este mismo centro. Esta menor incidencia combinado con el hallazgo que los pacientes de alto riesgo no desarrollan PTLD, sugiere que una agresiva

terapia preemptiva y el monitoreo frecuente para la pesquisa precoz, la cual cuando es detectada es manejada por ganciclovir EV y reducciones en la inmunosupresión, pueden reducir la incidencia de PTLD (2,8).

Categorías de PTLD (3)

1. Lesiones precoces	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperplasia plasmocítica reactiva ▪ Infección tipo mononucleosis
2. PTLD Polimórfico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Policlonal (poco frecuente) – Monoclonal
3. PTLD Monomórfico (clasificación de acuerdo a Clasificación de los Linfomas)	<p>Linfoma de células B</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfoma difuso de células B ▪ Grandes (inmunoblástico, centroblastico, anaplástico) ▪ Burkitt / Linfoma tipo Burkitt ▪ Mieloma de células plasmáticas <p>Linfoma de células T</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfoma de células T periférica, no categorizado de otro forma ▪ Otros tipos (hepatoesplénico, gama – delta, T / células natural killer)
4. Otros tipos poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lesiones tipo enfermedad de Hodgkin (asociados a terapia con Metrotexato) ▪ Lesiones tipo Plasmocitoma

Recomendaciones (3)

1. Monitorización en pacientes de alto riesgo (donante EBV sero positivo / receptor sero negativo), por PCR (reacción en cadena polimerasa)
 - una vez a la semana después del trasplante
 - luego al menos una vez al mes por los primeros 3 – 6 meses post trasplante
 - luego cada 3 meses hasta el final del primer año post trasplante
 - adicionalmente después del tratamiento de rechazo agudo
2. Pacientes con EBV sero negativos con un aumento de la carga de EBV deben reducir su inmunosupresión
3. Los pacientes con enfermedad por EBV, incluyendo PTLD deben reducir o cesar su tratamiento inmunosupresor

Tratamiento

Reducción de la inmunosupresión: En la mayoría de las lesiones linfoproliferativas se resuelven completamente o mejoran significativamente, con reducciones en la inmunosupresión. Plasmocitomas relacionados con EBV también pueden desaparecer después de la reducción de la inmunosupresión. Las dos enfermedades policlonales inducidas por EBV, linfoproliferación policlonal benigna y linfoproliferación policlonal de células B con evidencia de transformación maligna precoz son generalmente tratadas con reducción de la terapia inmunosupresora y medicamentos antivirales. (2, 9) la óptima reducción de la inmunosupresión para asegurar la regresión de la enfermedad es desconocida. El régimen adoptado está basado en la severidad de la enfermedad en combinación con el alto riesgo de salud asociado con la pérdida del injerto.

Según la severidad de la enfermedad un potencial régimen es reducir la prednisona a una dosis de mantención de 7.5 -10 mg/día y detener todos los otros inmunosupresores.

Si no hay respuesta, definidas por una disminución de la masa tumoral a los 10 – 20 días, deben ser instauradas opciones terapéuticas adicionales.

En aquellos menos severamente enfermos con sólo enfermedad limitada, un régimen es la reducción de al menos un 50% de la ciclosporina (o tacrolimus) y prednisona, y la discontinuación de la azatioprina o el micofenolato mofetil, después de 2 semanas otro 50% de reducción en la inmunosupresión puede ser considerado, si es necesario (2, 10).

Terapia Antiviral: Actualmente no hay evidencia de la eficacia de la terapia antiviral para el tratamiento del PTLD, además, no existen consensos para ver si es preferible el acyclovir o el ganciclovir. El acyclovir inhibe la polimerasa del DNA viral y estudios clínicos han mostrado una disminución la extensión oro faríngea de EBV (2).

Muchos algoritmos precoces de tratamiento para el control de la infección por EBV, incluyen antivirales. La enfermedad policlonal en particular ha mostrado respuesta a ganciclovir en reportes anecdóticos (2). Entonces, aunque la terapia inmunológica y antiviral ha sido moderadamente efectiva, para tratar las infecciones asociadas a EBV en la etapa lítica, ellos han sido menos útiles en la fase más común, latente de la enfermedad y en el PTLD.

Anticuerpos anti células B: El anticuerpo monoclonal anti CD20 (rituximab) ha inducido completa remisión en algunos pacientes con PTLD siguiendo ya sea a trasplante de órganos sólidos o de células hematopoyéticas (2). Aunque mucha de la información reportada es anecdótica, el tratamiento precoz con rituximab, junto con la reducción de la inmunosupresión parece estar constituyéndose en la terapia estándar para PTLD.

Quimioterapia y terapia de radiación: Pacientes con enfermedad maligna monoclonal pueden ser tratadas con quimioterapia, tal como ciclofosfamida más prednisona, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, bleomicina, prednisona), ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, prednisona) y otras terapias nuevas. (2) Para pacientes con enfermedad localizada y aquellos con compromiso del sistema nervioso central, la terapia que involucra campo radiante puede ser beneficiosa (2).

Interferón alfa: Existe una limitada experiencia con el uso de interferón alfa, el cual ha sido evaluado debido a su actividad antiviral. Se describen algunas series tratadas con esta droga con buenos resultados. Un hecho a considerar con el uso de interferón alfa es que promueve el desarrollo de rechazo agudo irreversible, este hecho ha sido mejor evaluado en pacientes trasplantados renales infectados con hepatitis C. Quienes tienen un alto riesgo de rechazo agudo esteroide resistente, que los puede llevar a la pérdida del injerto. Este riesgo puede ser menor en pacientes con función renal estable por largo tiempo, pero rechazo agudo irreversible puede ocurrir en cualquier periodo.

Otros tratamientos: La inmunoglobulina endovenosa, ha sido usada exitosamente en algunos casos usualmente asociada con otras modalidades (reducción de la inmuno supresión, agentes antivirales, anticuerpos anticélulas B, interferón) (2).

CONSIDERACIONES PSICOSOCIALES Y DE NO ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Recomendaciones:

- Todos los pacientes deben tener una evaluación psicosocial pretrasplante por un profesional competente experimentado para evaluar: alteraciones cognitivas, enfermedad mental, no adherencia a medicamentos, abuso de alcohol y drogas.

- Alteraciones cognitivas no son una contraindicación absoluta para el trasplante (GR B). Sin embargo, los candidatos a trasplante que no pueden dar consentimiento informado y/o no pueden seguir las indicaciones deben tener un sistema de soporte que asegure la adherencia y el seguimiento postrasplante.
- Enfermedades psiquiátricas no son una contraindicación absoluta para el trasplante renal si los síntomas están controlados (GR B). Candidatos a trasplante con antecedente de una enfermedad mental deberán someterse a una evaluación, consejería y si es necesario, tratamiento por un profesional de salud mental antes del trasplante (GR B).
- Considere proporcionar a los receptores de trasplante renal y a los miembros de la familia educación, prevención y medidas terapéuticas para reducir al mínimo la no adherencia a la terapia inmunosupresora. (Sin grado)
- Los candidatos a trasplante deben ser informados antes de ser trasplantados de la importancia de la adherencia a los medicamentos como también del número de medicamentos, controles clínicos y exámenes que se requieren en el postrasplante.
- Pacientes con no adherencia a la terapia se debe postergar el trasplante por el impacto que ello tiene sobre el riesgo de rechazo y pérdida de injerto (GR A).
- El trasplante renal se debe postergar hasta que el paciente haya demostrado adherencia a la terapia (GR C).
- Candidatos a trasplante renal con historia de dependencia de drogas y/o alcohol deben ser evaluados y tratados por profesionales apropiados previo al trasplante (GR B)
- El trasplante renal se debe postergar hasta que el paciente haya documentado un período de al menos 6 meses de abstinencia (GR C).
- Los pacientes deben ser fuertemente incentivados a dejar de fumar antes y después del trasplante, pues además de un aumento del riesgo de cáncer y de enfermedad cardiovascular existe asociación con disminución de la sobrevida del paciente y del injerto (GR A).

Todos los receptores de trasplante deben tener una evaluación psicosocial para pesquisar los problemas que podrían afectar el resultado del trasplante. A pesar que los centros difieren en la forma de evaluación, este debe ser realizado por un profesional que conozca y tenga experiencia en la evaluación pretrasplante. En muchos programas, una asistente social realiza esta evaluación y aquellos pacientes con potenciales problemas son referidos al psiquiatra o psicólogo.

El déficit cognitivo no es una contraindicación absoluta para trasplante. La severidad del déficit debe ser considerado para su efecto en la capacidad del receptor de entregar un consentimiento informado y de cumplir con el seguimiento médico y del tratamiento inmunosupresor de por vida. Pacientes trasplantados renales con retardo mental han mostrado excelentes resultados no solo en la sobrevida del injerto si no que también en la mejoría en la calidad de vida tanto en niños como adultos (1, 2, 3), además la enfermedad renal en los niños se asocia con déficit cognitivo que mejora después del trasplante. Se debe realizar una evaluación cuidadosa sobre los beneficios de la terapia para cada caso individual y es esencial contar con un sistema de apoyo que asegure una administración adecuada de los medicamentos y del seguimiento médico. El comité de ética de OPTN/UNOS reafirmado en el reporte del 2007 que “pacientes con discapacidad no deben ser excluidos para trasplante por el mero hecho de su discapacidad”.

En los niños, el éxito del trasplante y el cumplimiento de las indicaciones posterior al trasplante están íntimamente ligados a las habilidades de la familia, nivel socioeconómico y su adaptación al diagnóstico de ERC. Así, la evaluación pretrasplante debe considerar las fortalezas y debilidades de los padres y en especial de aquel que será considerado el cuidador principal. Se debe obtener apoyo adicional en los casos de familias con más hijos pequeños, monoparentales, con apoyo social limitado y de bajos recursos para equilibrar las exigencias del control postrasplante con las necesidades de los otros miembros de la familia.

Pacientes con enfermedades psiquiátricas (psicosis, depresión) se han trasplantado con éxito, por lo que no es una contraindicación para el trasplante si los síntomas están controlados. Sin embargo, eventos perioperatorios y algunos medicamentos (ej. corticoides) pueden exacerbar algunas enfermedades psiquiátricas por lo que requiere un control pre y postoperatorio estrecho por el especialista.

Existe adherencia “en la medida que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas con el que prescribe”, se prefiere este término porque, a diferencia de cumplimiento, incluye una colaboración entre el paciente y el personal de salud. También existe una adherencia satisfactoria cuando la diferencia entre la dosis recibida del medicamento y el régimen de prescripción no ha afectado el resultado terapéutico. Esta definición de farmacoadherencia enfatiza el resultado terapéutico en contraste a las utilizadas en la mayoría de los trabajos donde se identifica variaciones en la ingesta de medicamentos o en los niveles plasmáticos. En una reunión de consenso realizada en el 2008 (4) se definió no adherencia (NA) como la “desviación del régimen de prescripción suficiente para influir negativamente sobre el efecto esperado”.

Esta revisión abarca principalmente a las drogas inmunosupresoras pero la NA comprende también muchos otros problemas de salud como son indicaciones de dieta, ejercicio, tabaco, uso de alcohol y drogas, entre otros (8).

La adherencia puede ser medida por métodos directos (observación directa de la ingesta de los medicamentos, niveles de drogas, marcadores biológicos) o indirectos (autoreporte, cuestionarios, contador de comprimidos, frecuencia retiro de receta en farmacia y monitoreo electrónico) (4-7). Salvo el primero, todos tienen ventajas y desventajas (7) y como este es un proceso dinámico necesita ser repetida en el tiempo. El grupo de consenso (4) recomendó que el monitoreo de adherencia debe ser incorporado en la rutina del manejo clínico de todos los receptores de trasplante.

La NA tiene una prevalencia mayor que la asumida por los equipos de trasplante y se asocia con un alto riesgo de rechazo agudo y pérdida de injerto. El porcentaje reportado es variable (15-50%) dependiendo del grupo analizado, definición de NA y método utilizado para su pesquisa (5). Es común ya desde los primeros meses del trasplante y aumenta con el seguimiento (12). Un metanálisis en receptores adultos de trasplante encontraron una frecuencia de NA en la terapia inmunosupresora de 22,6 casos por 100 personas/año para todos los trasplantes y de 35,6 casos en los receptores de trasplante renal (8) y en niños de 6 casos por 100 personas/año, siendo también mayor en riñón (18,8 casos) (9). Muchos estudios revelan un aumento en la incidencia de NA en adolescente (30-50%) comparado a receptores prepuberales (3-19%) (10, 11).

La NA ha demostrado claramente jugar un rol en el rechazo agudo y crónico y en la disminución de la función y de la supervivencia del injerto (13, 14). El impacto de la NA en la pérdida del injerto ha sido subestimado, ya que las consecuencias clínicas de la NA no se evidencian en forma inmediata. En los registros multicéntricos internacionales (NAPTRCS, UNOS) menos del 5% de las pérdidas de injerto son atribuidos a esta causa, sin embargo un análisis retros-

pectivo del registro de UNOS dio un 35% de incidencia de pérdida de injerto por NA. El riesgo de falla del injerto aumenta 7 veces en pacientes no adherentes comparados con los adherentes y son el 36% de las causas de pérdida de injerto (22) lo que confirma la asociación entre NA y falla del injerto. Experiencias nacionales de trasplante renal pediátrico muestran que una de las principales causas de pérdida de injerto fue por NA (26), más aún, experiencias desastrosas han reportado un 40% de falla del injerto seguido del traspaso del pediatra al adulto (15). Si bien la sobrevida del injerto al año es mejor en el grupo de adolescentes, la sobrevida a largo plazo es menor que en los otros grupo etáreos (16) atribuido principalmente a la NA.

El costo económico de la NA es enorme (5), este puede ser estimado considerando el costo adicional de exámenes para el diagnóstico de un paciente con disfunción del injerto, del aumento de la inmunosupresión y del retrasplante. En Estados Unidos por ejemplo se estima que 903 episodios de rechazo agudo y 1319 pérdida de injerto al año son consecuencia de la NA, lo que tiene un costo aproximadamente \$15 millones y \$100 millones anuales (17).

Los factores de riesgo se pueden categorizar en 4 áreas relacionadas: paciente/medio ambiente, equipo de salud, enfermedad y medicamentos (tabla 1). Probablemente, la más importante aproximación para prevenir y reconocer precozmente la NA es la constante vigilancia por parte del equipo de salud de la presencia o emergencia de los factores de riesgo y contar con equipos multidisciplinarlos para su manejo. Estrategias para mejorar la adherencia que han mostrado mejores resultados son los que combinan intervenciones educativas, apoyo conductual y social (18-21) (Tabla 2). Además, dado que el simple olvido de tomar los medicamentos es uno de las razones más frecuentes que dan los pacientes (22), puede contribuir a la adherencia simplificar régimen de drogas, uso caja de píldoras para organizar medicamentos, indicaciones individualizadas según actividad o trabajo, administración de medicamentos con rutinas diarias y el uso de alarmas electrónicas. Las intervenciones en la conducta del paciente debe ser un proceso individualizado, con motivaciones específicas para cada paciente y con actualizaciones permanentes. Es conocido que existe un aumento de NA en el tiempo, lo que indica la necesidad de que el paciente trasplantado sea controlado de por vida en un centro de trasplante donde se monitoricen en forma permanente las potenciales señales de NA. En vista del impacto de los pacientes pediátricos al trasladarse a un centro de adultos, es imperativo desarrollar guías para facilitar una transición efectiva y sin riesgos. En la actualidad, no existen guías específicas que hayan probado ser eficaces.

Abuso de alcohol y drogas también puede interferir en la adherencia al tratamiento después del trasplante. Hay pocos datos de la prevalencia de los pacientes en diálisis. Existe una subnotificación por parte del paciente dado que está ansioso de ser aprobado para el trasplante por lo que muchas veces se debe recurrir a fuentes de información independiente para descubrir si existe un problema de adicción. Pacientes con historia de dependencia de drogas o alcohol se deben someter a tratamiento adecuado antes del trasplante y se debe documentar un período de 6 meses de abstinencia para poder ser considerado para el trasplante. Durante el tiempo en la lista de espera pueden ocurrir recaídas por lo que se debe someter a evaluaciones y exámenes periódicos.

Los pacientes deben ser fuertemente incentivados a dejar de fumar antes y después del trasplante. Se han publicados pocos estudios sobre el efecto de fumar cigarrillos en el trasplante renal pero todos han encontrado además de un aumento del riesgo de cáncer y de enfermedad cardiovascular, una asociación con disminución de la sobrevida del paciente y del injerto (23-25).

Tabla 1
Factores de riesgo de no adherencia

- Historia previa de no adherencia
- Enfermedad psiquiátrica
- Trastornos de personalidad
- Pobre soporte social
- Abuso de drogas y alcohol
- Bajo nivel socioeconómico
- Bajo nivel educacional
- Adolescente
- Duración de la enfermedad
- Insuficiente educación pretrasplante
- Mala comunicación equipo de salud/paciente
- Falta de seguimiento con especialistas de trasplante
- Medicamentos con múltiples efectos adversos
- Régimen de medicamentos complejo

Tabla 2
Resumen de las principales intervenciones para mejorar la adherencia a los medicamentos

Intervención médica y educación

- Asegúrese de que los pacientes conozcan los medicamentos por su nombre, la dosis y la razón de la prescripción; reforzar estos puntos en cada control.
- Informar a los pacientes acerca de los efectos adversos de los fármacos.
- Entregar por escrito instrucciones sobre cambios en la dosis o frecuencia de los medicamentos.
- Reducir el número y la frecuencia de los medicamentos. Cuando sea posible los medicamentos se deben dar 1 o a lo más 2 veces al día.
- Asegúrese que los pacientes comprendan que ellos necesitan seguir tomando la terapia inmunosupresora incluso si el órgano trasplantado esta funcionando bien.
- Enseñar a los pacientes que el rechazo crónico es de comienzo insidioso, difícil de diagnosticar en sus etapas iniciales y, a menudo no es reversible una vez establecido.
- Intentar tratar los efectos adversos tanto por otros medios como por reducción de dosis.
- Preguntar por los problemas del paciente en cada control clínico y orientar al paciente según sus problemas específicos.
- Monitorizar la adherencia con exámenes de laboratorio, controles clínicos y registro de retiro de medicamentos.

Aproximaciones conductuales y psicosociales

- Dar soporte positivo para conductas que incentiven la adherencia durante la preparación para el trasplante.
- Incentivar al paciente para demostrar conocimiento y un historial de registro de adherencia a la medicación.
- Incentivar a las personas del equipo médico a desarrollar una relación con los pacientes.
- Identificar e involucrar una red de apoyo (familiares o amigos).
- Tratar la depresión, ansiedad u otros problemas psicológicos.
- Obtener una promesa personal de adherencia (por ejemplo, un contrato escrito).
- Usar una aproximación desprejuiciada a la discusión sobre la adherencia.
- Preocuparse de los problemas sociales como segura de salud o problemas en el colegio o trabajo.
- Diseñar intervenciones a las raíces causales del problema de no adherencia
- Integrar la toma de medicamentos a la rutina diaria.
- Considerar recordatorios, tales como alarmas digitales o alertas.
- Entregar educación continua, discusión y consejería de fácil acceso.

EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA PREVIA AL TRASPLANTE RENAL

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte después del trasplante renal, aproximadamente un 36%.

Casi la mitad de los pacientes que fallecen con injerto funcionante (47.1%) lo hicieron debido a enfermedad cardiovascular, principalmente infarto al miocardio produciéndose dentro de los primeros 30 días post trasplante

Determinar la presencia y severidad de la cardiopatía isquémica previa al trasplante le permite al clínico tener información en relación al riesgo de la cirugía y al riesgo de morbimortalidad a largo plazo

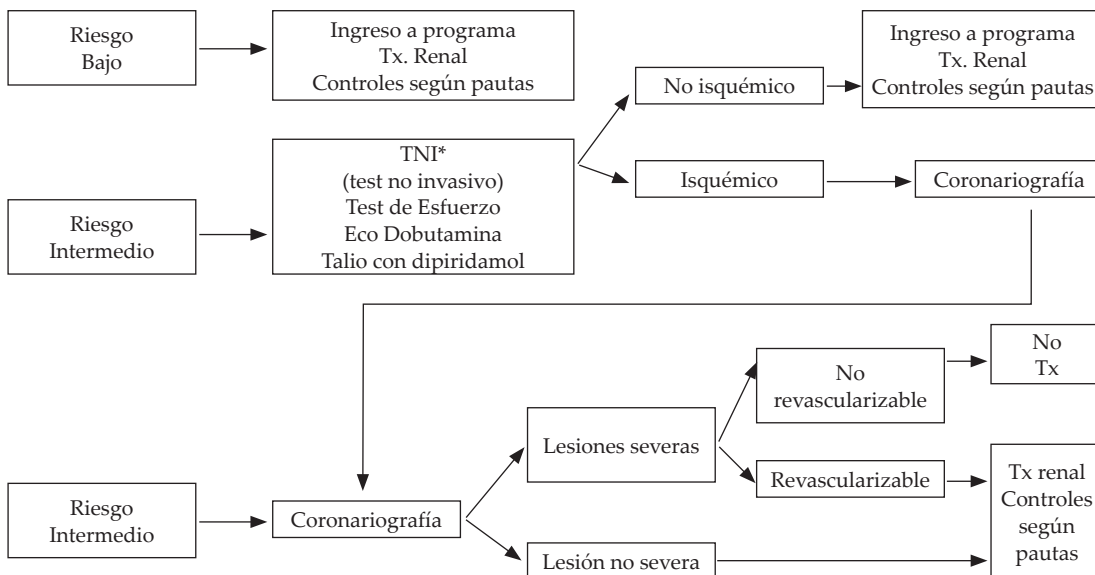
Todos los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis antes de realizar un trasplante renal deben ser evaluados cardiológicamente y estratificados:

- Historia Clínica
- Examen Físico
- Evaluación de exámenes de laboratorio: Perfil lipídico, glicemia
- ECG
- Rx de Tórax
- Ecocardio 2D
- Estratificación del Riesgo

Estratificación de Riesgo

- **Riesgo Bajo:** < 50 años, asintomático del punto de vista cardiológico, carece de las características señaladas en la estratificación para Riesgo Intermedio y Alto.
- **Riesgo Intermedio:** ≥ de 50 años, Diabetes Mellitus 2 (DM2) sin síntomas cardiológicos o con síntomas atípicos, DM1 que no cumple con las características señaladas en alto riesgo, Infarto Agudo del Miocardio (IAM) con Fracción de Eyección (FE) >40% asintomático, cardiópata coronario revascularizado asintomático, Insuficiencia cardíaca compensada de etiología isquémica o no isquémica con FE > 40%, enfermedad arterial oclusiva en otros territorios, ECG anormal: Q patológica- Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI)- depresión de ST o elevación ≥ 1 mm- T (-)- Bloqueo completo de Rama, 3 o más de los siguientes factores de Riesgo: tabaquismo, dislipidemia, Hipertensión Arterial (HTA), historia familiar de enfermedad coronaria (parentesco de primer grado), Índice de Masa Corporal (IMC) ≥30kg/m², Enfermedad Renal Crónica prolongada(≥ de 5 años).
- **Riesgo Alto:** IAM previo FE <40%, DM1 >45 años y/o > de 25 años de evolución y/o historia de tabaquismo, DM1 o DM2 con IAM previo, enfermedad coronaria sintomática: síntomas de angina, síntomas y/o signos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Flujograma estratificación de riesgo



TNI*: se seleccionará uno de los test de stress de acuerdo a las características del paciente y según la disponibilidad del recurso

Indicaciones para trasplante renal

- Bajo riesgo
- Asintomático cardiológico con TNI no isquémico
- Pacientes que fueron revascularizados exitosamente
- Pacientes con cardiopatía isquémica con coronariografía que no muestra enfermedad susceptible de revascularizar vía percutánea o quirúrgica (estenosis < 70%), y que están bajo tratamiento médico apropiado.

Contraindicaciones para el trasplante renal

- Presencia de angina
- Infarto agudo del miocardio dentro de los 6 meses
- Enfermedad Coronaria Difusa con área en riesgo alto, no susceptible de ser revascularizado vía quirúrgica o percutánea, con expectativa de vida limitada.
- Insuficiencia cardíaca con FE < 40% irreversible
- Paciente sin evaluación adecuada de protocolo.

ENFERMEDADES GENITOURINARIAS

Recomendaciones:

- Las causas urológicas de Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) no son una contraindicación para el trasplante renal si existe un drenaje apropiado del tracto urinario (GR A)
- Alteraciones urológicas anatómicas o funcionales no cambian el pronóstico del trasplante renal (GR B).
- En adultos no es necesario realizar estudio urológico a no ser que la historia médica sugiera que puede existir alteraciones genitourinarias.
- Pacientes con historia de alteraciones genitourinarias requieren una evaluación urológica completa que puede incluir uretrocistografía, cistoscopia, pielografía retrograda y urodinamia.
- Se debe incluir uretrocistografía y urodinamia en todos los niños con uropatías congénitas obstructivas, historia de disfunción vesical, infección urinaria a repetición, reflujo vesicoureteral, hipodisplasia renal y en niños menores con ERC de causa desconocida.
- Se debe identificar y tratar la disfunción vesical antes de realizar el trasplante. Vejigas pequeñas previas al trasplante por bajo flujo urinario tienen altas posibilidades de recuperar su capacidad y compliance posterior al trasplante.
- La mayoría de los pacientes con disfunción vesical se pueden manejar con terapia farmacológica, entrenamiento del piso pelviano y cateterismo vesical intermitente. Si esto no es posible, el tratamiento quirúrgico (ampliación vesical, neovejiga, derivación urinaria) debe ser evaluado en forma individual para asegurar un drenaje urinario adecuado.
- Reflujo vesicouretral de alto grado predispone a infección postrasplante por lo que se debe considerar tratamiento pretrasplante.
- Se recomienda nefrectomía uni o bilateral en enfermedad renal poliquística autosómica dominante con espacio insuficiente para el trasplante renal, o si tienen complicaciones como infección o ruptura de los quistes. La nefrectomía puede realizarse antes o simultáneo al trasplante con complicaciones y resultados similares.
- Se recomienda nefrectomía pretrasplante en algunos candidatos a trasplante con infecciones crónicas del parenquima renal y cuando existe sospecha de carcinoma renal.
- Se recomienda nefrectomía en niños con síndrome nefrótico congénito asociado a tumor de Wilms (síndrome de Denys-Drash) por alto riesgo de malignidad.
- Se recomienda nefrectomía bilateral antes del trasplante en pacientes con síndrome nefrótico congénito para mejorar el estado nutricional y disminuir el riesgo de trombosis.
- Puede estar indicada la nefrectomía bilateral en pacientes con síndrome nefrótico persistente a pesar de un manejo médico adecuado para permitir un diagnóstico precoz de recurrencia postrasplante y evitar trombosis del injerto debido a hipercoagulabilidad asociada a hipoalbuminemia.

En pacientes con alteraciones urológicas anatómicas o funcionales el trasplante renal tiene resultados similares a los con otras causas de enfermedad renal tanto a corto como largo plazo (1-10). Para que el trasplante sea exitoso y con baja morbilidad se debe realizar una evaluación meticulosa y un tratamiento previo al trasplante que asegure un drenaje urinario adecuado.

Entre 2,5 a 25% de los estudios con uretrocistografía en adultos resultan alteradas, pero la mayoría de estas alteraciones son menores y no requiere intervención pretrasplante (13,14) por ello, en adultos, no es necesario realizar uretrocistografía o procedimientos urológicos a menos que exista historia sugerente de alteraciones genitourinarias. En cambio, la uretrocistografía es mandataria en todos los niños con malformaciones de vía urinaria, hipodisplasia renal, infección urinaria a repetición y en aquellos cuya causa de la ERC de base se desconozca, especialmente en el menor de 8 años en quien el riesgo de alteraciones en la uretrocistografía es 3 veces mayor que en los niños de más de edad (15,16). Las disfunciones vesicales en receptores de trasplante se asocian con aumento del riesgo de infección urinaria y puede afectar el pronóstico del injerto, especialmente si la vejiga es pequeña y con mala acomodación (11). Estos pacientes deben ser evaluados en conjunto con el urólogo previo al trasplante, con uretrocistografía y urodinamia para programar el tratamiento médico y quirúrgico que se requiera antes del trasplante y en el periodo peritrasplante (17). La ampliación vesical pretrasplante y el manejo con cateterismo intermitente han tenido buenos resultados. No hay suficientes trabajos que comparen diferentes enfoques en el manejo de vejigas disfuncionalizadas. Estudios observacionales de un número pequeño de pacientes con conducto ileal, ampliación vesical o reservorios continentes demuestran sobrevida del injerto similar a pacientes con vejiga normal (3, 8,10,12).

El reflujo vesicoureteral de alto grado se asocia a mayor riesgo de infección urinaria postrasplante aún en aquellos casos en que no presentaban infección urinaria previa. Cirugía previa (neimplante ureterovesical o nefrectomía) disminuyen el riesgo de infección postrasplante (18). La inyección endoscópica de colágeno para el tratamiento del RVU ha sido exitosa, incluso en la preparación del trasplante (19) y se asocia con menos morbilidad que la cirugía.

La necesidad de nefrectomía de los riñones nativos se debe evaluar en cada caso individual. Antes de remover el riñón o el uréter, debe certificarse la ausencia de disfunción vesical ya que el uréter dilatado puede constituir un excelente material biológico para la ampliación vesical. Probablemente <5% de los pacientes requieren nefrectomía uni o bilateral previo al trasplante aunque su frecuencia exacta es desconocida. En la enfermedad renal poliquística hay pocos estudios que documentan los beneficios de la nefrectomía de rutina pretrasplante, en general, se plantea sólo en aquellos pacientes con espacio insuficiente para el injerto por el gran tamaño renal o en caso de complicaciones sintomáticas relacionadas con los quistes (21). La nefrectomía se puede realizar antes o simultáneamente con el trasplante con complicaciones y resultados similares (22-28).

RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL

La recurrencia de la enfermedad renal en el trasplante es causa importante de morbilidad y pérdida del injerto tanto en niños como adultos. La mayoría de las enfermedades renales primarias y secundarias pueden recurrir en el injerto, existiendo algunas excepciones como la enfermedad poliquística, Síndrome de Alport, pielonefritis crónica, nefritis intersticial y patologías estructurales como las displasias. La evaluación del riesgo de recurrencia y su pronóstico es difícil de establecer por varias razones: una proporción significativa de los pacientes no tiene diagnóstico de la causa de Enfermedad Renal Crónica (ERC) previo al trasplante, un bajo porcentaje tiene diagnóstico histológico, la incidencia depende del tipo de patología y del tiempo de seguimiento, la definición de recurrencia no es homogénea (por biopsia, clínica o ambos), en las biopsias de injerto no se realiza de rutina estudio con inmunofluorescencia y microscopía electrónica y la incidencia de la mayoría de las patologías que recurre es baja. Por esto, las evidencias en la literatura sobre beneficios de tratamientos específicos son débiles y corresponden a reportes de casos y estudios no controlados.

En general, el riesgo de recurrencia y su impacto en la sobrevida del injerto es variable según el tipo de patología (tabla 1). Su prevalencia es inversamente proporcional a la edad del receptor y directamente proporcional a la duración del seguimiento. Es la tercera causa de pérdida de injerto a los 10 años de trasplante, luego del rechazo crónico y muerte con riñón funcionando (4). Según los diferentes registros, entre el 3 a 10% de las pérdidas de injerto son por esta causa (1, 3-5). Entre el 70-80% de las patologías que recurren corresponden a GN primarias (3), el impacto en la sobrevida del injerto depende del tipo de glomerulopatía, siendo mayor en GEFS y GNMP tipo I comparado a otras GN (IgA, GNM y GNMP tipo II) y la pérdida de injerto es mucho más alta en el segundo injerto cuando el primer injerto se perdió por esta razón (1,4).

Consenso estimado de la frecuencia de recurrencia de enfermedad renal (2, 8)

Enfermedad	Recurrencia (%)	Sobrevida del injerto (meses)
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	20-40	40-50
Nefropatía por IgA (clínica)	20-40	6-33
Púrpura de Schoenlein Henoch	15-35	8-20
GN membranoproliferativa tipo I	20-30	20-50
GN membranoproliferativa tipo II	80-100	10-20
GN membranosa	10-20	20-50
Síndrome hemótico urémico atípico/Púrpura trombocitopénico trombótico	10-80	10-80
Enfermedad antimembrana basal glomerular/Goodpasture	10-25	< 10
Granulomatosis de Wegener/vasculitis	15-50	< 10
Lupus eritematoso sistémico	0-10	0-5
Oxalosis	90-100	80-100
Cistinosis	0	0
Enfermedad de Fabry	<1	<1
Alport : enfermedad antimembrana basal de novo	3-5	90

Recomendaciones generales

- Hay pocas contraindicaciones de trasplante renal basado solamente en la causa de ERC, aunque esta puede influir en el momento del trasplante, tipo de trasplante, riesgo de recurrencia y pronóstico del injerto renal. (GR A)
- Se debe realizar consejería antes del trasplante a los pacientes y a los candidatos a donante vivo, explicando los riesgos de recurrencia y el potencial impacto que puede tener en la sobrevida del injerto. Sin embargo, el riesgo de recurrencia en sí, no contraindica la donación de vivo (GR C)
- A pesar del riesgo de recurrencia, no hay contraindicación para un primer trasplante renal en pacientes con ERC secundaria a una glomerulonefritis primaria, independiente del tipo histológico que tenga (GR A)
- Se debe tener en cuenta el antecedente de recurrencia de glomerulonefritis primaria en injerto previo, pues en algunos casos, el riesgo de recurrencia en un retrasplante, aumenta a más de un 80%, aunque la velocidad de progresión de la enfermedad recurrente es impredecible (GR A)

- Pesquisa postrasplante de las enfermedades renales recurrentes permiten un diagnóstico precoz y el tratamiento de algunas de ellas puede prevenir o retardar la falla del injerto (GR C)
- Cuando existe sospecha clínica de recurrencia de una enfermedad renal tratable se recomienda realizar una biopsia renal (GR C)
- En todos los pacientes con antecedentes de glomerulonefritis como causa de la ERC, la biopsia del injerto debe incluir microscopia de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) idiopática

La GEFS idiopática recurre aproximadamente en un 20 a 40% de los trasplantes y aumenta a un 80% si ha recurrido en un trasplante previo. La forma secundaria generalmente no recurre y las familiares y esporádicos con mutaciones de la podocina (NPHS2) homocigotos o heterocigotos compuestas raramente lo hacen, en cambio si recurren con mayor frecuencia aquellos con mutaciones heterocigotos (9). La patogénesis de la recurrencia de GEFS aún es incierta pero es probable que refleje la etiología multifactorial de la GEFS idiopática de los riñones nativos. Se ha relacionado la existencia de un factor plasmático circulante que inicia la injuria lo que explicaría la rapidez de la aparición de la proteinuria y de la fusión pedicular postrasplante. Factores reportados que aumentan el riesgo de recurrencia son edad de inicio temprana (6 a 15 años), curso rápido de la enfermedad a IRCT desde que inicia la proteinuria (<3años), proliferación mesangial en biopsia de riñones nativos, raza caucásica e hispana y recurrencia en trasplante previo. Algunos investigadores han desarrollado exámenes que relacionado el riesgo de recurrencia con la presencia de una proteína sérica anormal en el suero de pacientes con GEFS (10), sin embargo ensayos clínicos estandarizados no están disponibles para su uso en la práctica clínica.

Aproximadamente el 40 a 50% de los trasplantes con recurrencia de GEFS se pierden, en otras palabras, el riesgo relativo de falla del injerto por GEFS después del trasplante es 2,25 comparado con enfermedades que no recurren. Reportes previos sugerían que la sobrevida del trasplante era menor en los casos de Donante Vivo (DV), sin embargo publicaciones recientes muestran la sobrevida es similar o mejor en el DV que en el DC (11,12). Los padres de niños con mutaciones homocigotos de la podocina son portadores obligados y se recomienda tener precaución en la donación hasta que el riesgo de recurrencia en estos riñones sea aclarada.

La recurrencia se manifiesta con proteinuria, generalmente nefrótica por lo que es importante que los pacientes con GEFS tengan una proteinuria mínima al momento del trasplante para poder así detectar en el postrasplante la proteinuria por recurrencia (9). En pacientes con proteinuria significativa pretrasplante se deberá intentar nefrectomía médica para disminuir la función renal residual. Si estas maniobras no son exitosas se debe plantear ablación renal o nefrectomía quirúrgica. La recurrencia puede ocurrir en cualquier momento del trasplante pero en el 80% de los casos se presenta en las primeras 4 semanas por lo que el control de proteinuria debe ser más frecuente en etapas tempranas del trasplante. En la biopsia renal puede que la esclerosis no sea evidente en la recurrencia precoz (4 a 6 semanas) y la microscopia de luz puede mostrar arquitectura glomerular normal pero en la microscopia electrónica la fusión pedicular difusa está siempre presente. Ocasionalmente, la recurrencia se asocia con falla renal (14) por lo que pacientes con GEFS que desarrollan retardo de la función renal se debe realizar una biopsia renal tan pronto como sea posible para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Publicaciones de casos individuales y series no controladas han reportado que la plasmaféresis es efectiva en disminuir la proteinuria en forma significativa en pacientes con recurrencia de

GEFS (15,16). No es claro cuántas sesiones de plasmaféresis se requieren. Con un promedio de 10 plasmaféresis en 2 semanas se logra una remisión de un 60% y el éxito es mayor si su inicio es precoz. La proteinuria puede recurrir al suspender el tratamiento y por ello puede requerir sesiones adicionales, incluso periódicas. (15). Se presume que la reducción de la proteinuria con plasmaféresis puede preservar la función renal y mejorar la sobrevida del injerto (16,19), sin embargo, se necesitan reportes adicionales para evaluar el impacto de la plasmaféresis en la sobrevida del injerto a largo plazo. El rol de la plasmaféresis profiláctica en la prevención de recurrencia, ya sea antes del trasplante o inmediatamente posterior a él, ha mostrado ser efectiva en series pequeñas de casos (17,18) su rol aún espera confirmación en series clínicas mayores, su uso estaría justificado en los retrasplante por el alto riesgo de recurrencia.

Dosis elevadas de ciclosporina (niveles plasmáticos de 200 a 350 ng/ml) por 2 a 3 semanas también han mostrado ser efectivas en inducir remisión (20). El uso de rituximab ha sido efectivo en casos aislados resistentes a plasmaféresis (21,22). En todos los cuadros de proteinuria se debe considerar utilizar IECA o ARB como terapia coadyuvante (23,24)

Recomendaciones:

- Los candidatos a trasplante renal con enfermedad renal por GEFS deben ser advertidos que hay un 20-40% de riesgo de recurrencia y que el 40 a 50% de los recurrentes pierden el injerto. Sin embargo, el riesgo de recurrencia no contraindica el trasplante (GR A)
- Historia previa de pérdida de injerto por recurrencia de GEFS debe ser considerado como una contraindicación relativa del DV, debido a la alta probabilidad de recurrencia (>80%) (GR B)
- El uso profiláctico de plasmaféresis en la prevención de recurrencia ha mostrado ser efectiva en series pequeñas pero se requieren estudios mayores que lo validen, su uso estaría justificado en los retrasplante por el alto riesgo de recurrencia (GR C)
- Después del trasplante se sugiere medir proteinuria como mínimo diaria la primera semana, semanal por 4 semanas, cada 3 meses el primer año y luego cada 6 meses o anual. (GR C)
- El tratamiento recomendado en caso de recurrencia de GEFS es la plasmaféresis. El número de sesiones y el tiempo de tratamiento no está establecido. (GR C)
- Los pacientes que no responden a plasmaféresis o quienes tienen proteinuria no nefrótica pueden beneficiarse con inhibidores de enzima convertidora y/o bloqueadores de receptores de angiotensina II (GR C)
- El uso de Rituximab ha sido efectivo en casos aislados resistentes a plasmaféresis. (GR C)

Nefropatía por IgA

La nefropatía por IgA es la glomerulonefritis más frecuente en todo el mundo y es una de las principales causas de ERC. La prevalencia de la recurrencia es variable dependiendo de la definición, la indicación de biopsia y del tiempo de realización de esta. Cerca de un 100% de los pacientes presentan depósitos de IgA (recurrencia histológica) a largo plazo. La recurrencia clínica en la mayoría de los estudios es de 20-40% y el riesgo de pérdida de injerto es de un 6 a 33%(25, 8). El riesgo de recurrencia en un retrasplante es mayor si el primer injerto se perdió por recurrencia de la nefropatía por IgA antes de los 10 años. La sobrevida del injerto es similar en pacientes con nefropatía por IgA comparado con otras enfermedades renales. Es controvertido si la recurrencia es mayor en DV pero el origen del donante no afecta la

sobrevida del injerto. No hay tratamiento efectivo para prevenir la recurrencia de nefropatía por IgA. Un trabajo retrospectivo de 116 trasplantes con nefropatía IgA muestra que el uso de inducción con ATG disminuye el riesgo de recurrencia de un 41 a 9% comparado con el grupo que utilizó antagonistas de receptores de IL2 (26,27).

En los pacientes con púrpura de Schonlein Henoch la recurrencia después del trasplante sería similar a la nefropatía por IgA.

Recomendaciones:

- Los pacientes deben estar informados de la alta incidencia de recurrencia de nefropatía por IgA (20-40%).
- En la mayoría de los pacientes con recurrencia por nefropatía por IgA su evolución es benigna, con un riesgo de pérdida de injerto variable dependiendo del tiempo de seguimiento (6 a 33%)
- No hay contraindicación para el trasplante con donante vivo, a menos que exista evidencias de nefropatía por IgA familiar (GR C)
- La recurrencia de nefropatía por IgA no es una contraindicación de retrasplante (GR C).
- Después del trasplante se sugiere control con examen de orina para evaluar proteinuria y hematuria una vez el primer mes, cada 3 meses durante el primer año y luego anualmente. (GR C)
- Los pacientes con recurrencia por nefropatía de IgA se beneficiarían con el uso de inhibidores de enzima convertidora y/o bloqueadores de receptores de angiotensina II reduciendo la proteinuria y posiblemente preservando la función renal. (GR C)

Glomerulonefritis mesangiocapilar o membranoproliferativa

El riesgo de recurrencia de la GNMP tipo I es de 20 a 30% (aumenta a un 80% en segundo trasplante) y la falla del injerto por esta causa es alta (40%) (28). En la GNMP tipo II la recurrencia es de 80 a 100%, generalmente con poca sintomatología clínica y con un 10 a 20% de pérdida de injerto a 5 años (29).

Su diagnóstico obliga a descartar las causas secundarias a Hepatitis C y se debe diferenciar de la glomerulopatía del trasplante. Es importante descartar GNMP asociado a rechazo crónico. El estudio histológico con inmunofluorescencia y microscopía electrónica son útiles para diferenciar estas dos entidades, ya que en la GNMP asociada a rechazo no presentan depósitos inmunes. Las manifestaciones incluyen microhematuria, proteinuria y deterioro de la función renal. Algunos factores de riesgo asociado con mayor recurrencia son la severidad de las lesiones histológicas de los riñones nativos, HLA-BBDR3, donante vivo relacionado y pérdida previa por recurrencia. Algunos reportes aislados apoyan el tratamiento con ciclofosfamida, plasmaféresis y ciclosporina (30,31 ,32)

Recomendaciones:

- La GNMP no es contraindicación para el trasplante renal
- Después del trasplante se sugiere control con examen de orina para evaluar proteinuria y hematuria una vez el primer mes, cada 3 meses durante el primer año y luego anualmente. (GR C)
- El tratamiento con ciclofosfamida, plasmaféresis y ciclosporina puede ser beneficioso.

Nefropatía membranosa

Es difícil establecer la frecuencia de recurrencia pues es la GN de novo más frecuente posterior al trasplante. Se estima en un 10 a 20% de recurrencia y la pérdida del injerto es variable de 20% a 50% a 10 años. Se debe descartar causas secundarias (infecciones, neoplasias). No se han evidenciado factores de riesgo. Se manifiesta como proteinuria nefrótica y en general la recurrencia precoz y proteinuria masiva progresan rápidamente a la insuficiencia renal, en cambio, en la GNM de novo la proteinuria es más insidiosa y tardía.

Recientes reportes de biopsia de protocolo demuestran un 42% de recurrencia de GNM (33), pero este fue más precoz, subclínico y a menudo progresivo. El tratamiento con Rituximab permitió una respuesta clínica parcial o total de un 75% al año (34).

Recomendaciones:

- GNM no es considerada una contraindicación para el trasplante renal (GR A)
- Se debe descartar causas secundarias (infecciones y neoplasias) (GR C)
- El tratamiento con ciclosporina y micofenolato no previene ni cambia el curso de la GNM recurrente
- Tratamiento de la recurrencia de GNM con Rituximab es promisorio pero se requiere mayores estudios aleatorios, controlados.

Síndrome hemolítico urémico/Púrpura trombocitopénico trombótico (SHU/PTT):

El SHU típico post-diarrea generalmente no recurre (0-1%), en cambio el SHU atípico es un grupo de distintas enfermedades por lo que el riesgo de recurrencia y de pérdida del injerto es variable, dependiendo de la causa. Las formas esporádicas o familiares idiopáticas recurren entre un 21 a 28%. Mutaciones del factor H o I recurren un 80% a 100% con falla del injerto irreversible en >90% por lo que el donante vivo debe ser excluido (35,36). Se presenta generalmente las primeras 4 semanas postrasplante. Se manifiesta con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y compromiso de la función renal pero hay casos que evolucionan con una disfunción del injerto rápidamente progresiva sin manifestaciones hematológicas. Estrategias de tratamiento han incluido plasmaféresis, gammaglobulina endovenosa y Rituximab. El uso de plasmaféresis con reposición de plasma fresco permite aumentar los niveles de los factores en déficit y ha tenido resultados alentadores en aquellos con mutaciones factor H e I (37). El trasplante combinado hígado-riñón puede disminuir el riesgo de recurrencia ya que el factor H es sintetizado en el hígado. No hay evidencia que el evitar los inhibidores de calcineurina, mTOR y OKT3 podría reducir la recurrencia en estos casos. Otra causa de SHU/PTT es el déficit constitucional o adquirido de ADAMTS13, hay pocos datos sobre el riesgo de recurrencia, pero en las causas constitucionales se puede beneficiar con infusiones de plasma fresco y los adquiridos con plasmaféresis con reposición de plasma.

Recomendaciones:

- El SHU típico post-diarrea y asociado a drogas o embarazo generalmente no recurre.
- En pacientes con SHU por mutaciones de factor H e I está contraindicado el trasplante DV y si pierde el injerto a pesar del tratamiento con plasmaféresis se recomienda mantenerlo en diálisis por tiempo prolongado
- El trasplante renal se debe considerar cuando la enfermedad esté en remisión

- Durante los episodios de disfunción del injerto se debe realizar exámenes para descartar microangiopatía trombótica (recuento de plaquetas, frotis GR y deshidrogenasa láctica)
- El uso de plasmaféresis, gammaglobulina y Rituximab está indicado según la causa del SHU/PTT

Enfermedad antimembrana basal glomerular:

Se ha reportado recurrencia histológica en más del 50% de los casos si el trasplante se realiza cuando aún los anticuerpos anti MB están presentes, en cambio la recurrencia clínica y la pérdida del injerto por esta causa es baja (<10%) si la enfermedad está inactiva en el momento del trasplante. Actualmente la nefrectomía previa no está recomendada.

Recomendaciones:

- Se recomienda realizar el trasplante renal cuando los anticuerpos estén indetectables y la enfermedad esté en remisión por lo menos 6 a 12 meses.
- En caso de recurrencia clínica el tratamiento puede incluir pulsos esteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis especialmente si hay compromiso pulmonar.

Vasculitis asociado a ANCA

El riesgo de recurrencia es bajo (17%) y los pacientes con recurrencia generalmente responden bien al tratamiento. La pérdida del injerto por esta causa es menor al 10% y la supervivencia del injerto es similar a los trasplantes de otras causas. El riesgo de recurrencia es independiente del tiempo de la enfermedad pretrasplante, tipo de vasculitis, títulos de anticuerpos en el momento del trasplante, duración del seguimiento y tipo de donante (38).

Recomendaciones:

- La vasculitis sistémica no es una contraindicación para el trasplante.
- El momento óptimo para el trasplante no se ha establecido pero se recomienda realizarlo cuando la enfermedad esté por lo menos 12 meses en remisión clínica.
- La decisión del momento del trasplante no debe ser guiado sólo por el nivel de los anticuerpos ANCA
- El diagnóstico de recurrencia posterior al trasplante no se debe basar solo en la monitorización de ANCA como es el caso de las vasculitis en la población no trasplantada.
- Pacientes con recaídas renales generalmente responden bien al tratamiento con ciclofosfamida.
- Terapia combinada de ciclofosfamida y plasmaféresis está recomendada en caso de biopsia renal con crecientes celulares y títulos ANCA elevados.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

La recurrencia del LES es de menos del 10%, a pesar que existen reportes de un 30-45% de recurrencia histológica. La pérdida del injerto por LES poco frecuente. A pesar que no existen evidencias clínicas se recomienda que en el momento del trasplante no tenga actividad clínica estando con dosis bajas de corticoides y que parámetros serológicos (complemento, anticuerpos antinucleares y anti DNA) estén normales o al menos estables. Si existe historia de inmunosupresión prolongada se debe evaluar con precaución el riesgo cardiovascular, cáncer y de alteración óseas.

Recomendaciones:

- Los pacientes con LES deberían, idealmente, estar serológica y clínicamente inactivo en el momento del trasplante
- Se debe evaluar el riesgo de fenómenos tromboembólicos en pacientes con LES.

Amiloidosis

La mayoría de los pacientes con amiloidosis sistémica primaria o secundaria fallecen por enfermedad cardiovascular, infecciones o compromiso multiorgánico progresivo. La recurrencia de amiloidosis en trasplante renal es de 30-40%. La mortalidad del paciente trasplantado con recurrencia aumenta un 20%. El pronóstico está determinado más por la severidad de la enfermedad sistémica que por la recurrencia per se.

Recomendaciones:

- Pacientes con amiloidosis AL o primaria no son candidatos a trasplante, sin embargo se puede considerar trasplante renal en quienes hayan sido sometidos a un exitoso trasplante células hematopoyéticas o reciban un secuencial trasplante renal DV y stem cell autólogo.
- No hay contraindicación de trasplante renal para pacientes con Amiloidosis AA o secundaria si la enfermedad primaria está controlada y no hay evidencias de compromiso cardiaco.
- En pacientes con amiloidosis AA o secundaria el trasplante se debe postergar hasta que la enfermedad inflamatoria de base esté en remisión.
- El trasplante renal es el tratamiento más efectivo en la amiloidosis por beta-2 microglobulinemia

Enfermedades metabólicas

- En pacientes con hiperoxaluria primaria tipo I se recomienda trasplante combinado hígado-riñón porque el trasplante renal sólo se asocia con rápida recurrencia de depósito de oxalato y pérdida del injerto y el injerto hepático corrige el déficit enzimático. Posterior al trasplante se deben mantener medidas para prevenir los depósitos de oxalato de calcio hasta que se normalicen los niveles plasmáticos y urinarios de oxalato: piridoxina, dieta alta en calcio y baja en oxalato, aumento de la ingesta oral de líquido, alcalinizar la orina con citrato de sodio o potasio, ortofosfatos, óxido de magnesio y hemodiálisis intensiva para remover el oxalato (39).
- **Cistinosis:** no recurre en el trasplante y tiene excelente supervivencia del injerto. Es el tratamiento de elección de la ERCT por cistinosis. Su realización precoz disminuye el compromiso de talla
- **Enfermedad de Fabry:** La recurrencia histológica es de un 100% pero raramente causa falla del injerto. Se debe considerar el trasplante renal si la enfermedad sistémica no es severa (40, 41,42).

TRASPLANTE RENAL Y DIABETES MELLITUS

- La Diabetes Mellitas Post Trasplante (DMPT) pesquisada y tratada precozmente puede revertir o permitir un mejor manejo.
- El tratamiento precoz de la DMPT puede impedir complicaciones de la diabetes mellitus.

- La alta incidencia de la DMPT justifica protocolizar su pesquisa.

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica, en Estados Unidos se han reportado 16 millones de pacientes diabéticos, causando entre un 40 – 45% de las IRC, aproximadamente 22% de los receptores de riñón son diabéticos.^{1,2}

El trasplante renal proporciona la mejor opción de terapia de sustitución de la función renal en cuanto a calidad y sobrevida en pacientes diabéticos con IRC avanzada. Idealmente los pacientes diabéticos deben ser trasplantados antes de su ingreso a diálisis, ya que se han demostrado mejores resultados en cuanto a la incidencia de rechazo agudo y sobrevida del paciente e injerto renal².

La sobrevida de los pacientes diabéticos en diálisis es de 33% a los 5 años³. En cambio la sobrevida a 5 años de los pacientes diabéticos trasplantados es de 75% incluyendo ambos donantes vivos y donantes cadáver².

La evaluación pre trasplante de los pacientes diabéticos difiere de la que se realiza a los pacientes no diabéticos, así como su evolución post trasplante debido a la alta incidencia de enfermedad cardiovascular, mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, difícil control de la glicemia. Los inmunosupresores tienen efecto deletéreo en las células B pancreáticas así como también en la acción periférica de la insulina, esto hace difícil lograr un buen control de la glicemia llevando a reproducir lesiones diabéticas en el riñón trasplantado⁴.

En pacientes diabéticos tipo 1 con IRC avanzada, la mejor opción de tratamiento, es el trasplante simultáneo de páncreas riñón, el cual tiene una sobrevida del paciente comparable al trasplante de riñón aislado con donante vivo. La sobrevida del injerto pancreático a un año es de 84% versus 78% cuando el páncreas se trasplanta posterior al riñón. Las complicaciones microvasculares están ligadas a las concentraciones de glucosa, después de un trasplante reno-pancreático exitoso, se tienden a estabilizar la neuropatía periférica y la retinopatía en mayor proporción que en los pacientes que se trasplantan solamente con riñón, no es claro si existe regresión de la neuropatía autonómica⁵.

Evaluación Pretrasplante

Referencia al equipo de trasplante: La guías clínicas, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)⁶ recomiendan referir a los pacientes con IRC a los centros de trasplante con clearance de creatinina de 30 ml x', los pacientes diabéticos con IRC deben ser referidos con 40 ml de clearance, ya que estos pacientes requieren una mayor evaluación pre trasplante y su mortalidad en la lista de espera es significativamente mayor que en los pacientes no diabéticos².

Evaluación Pretrasplante: En general es similar a la de los pacientes no diabéticos, pero se debe considerar la morbilidad relacionada con diabetes:

- Neuropatía autonómica: vejiga neurogénica, ortostatismo, disfunción gastrointestinal.
- Alteraciones cardiovasculares, su prevalencia en los pacientes en diálisis es de 35 -50%, en mayores de 45 años aumenta a 50 - 85%⁷, con aumento de la mortalidad antes y después del trasplante, así la evaluación debe orientarse en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares previo al trasplante con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad perioperatoria y establecer el tratamiento futuro.

Se debe considerar que la enfermedad coronaria severa en los pacientes diabéticos es frecuentemente asintomática por lo que la historia clínica puede ser de utilidad limitada para pesquisarla oportunamente. Se sugiere comenzar el estudio con estudios no invasivos:

- ECG
- Ecocardiograma
- Gammagrafía de perfusión miocárdica con isonitrilos o Eco estrés con dobutamina: este último tiene la ventaja de evaluar la estructura cardíaca y la función ventricular. La sensibilidad y especificidad de cada uno de los métodos en el diagnóstico de enfermedad coronaria son de 85% y 85% vs 88% y 84% respectivamente. Tabla 1
- Coronariografía⁸: Existe controversia acerca del requerimiento de coronariografía en todos los pacientes diabéticos, especialmente en aquellos menores de 45 años sin otros factores de riesgo, sin embargo, dado que estos pacientes pueden tener enfermedad coronaria severa asintomática es altamente recomendable realizarles una coronariografía.

Los pacientes con lesiones coronarias significativas deben ser tratados pre trasplante. Se han reportado mejores resultados con cirugía que con angioplastia con o sin stent, debido a la alta incidencia de reestenosis, sin embargo, los nuevos stents medicados pueden ofrecer una alternativa válida de tratamiento, aunque esta alternativa no ha sido suficientemente evaluada en pacientes pretrasplante^{9,10}.

La miocardiopatía no isquémica que mejora con el aumento de diálisis, no debería considerarse como una contraindicación para trasplante renal¹¹.

Tabla 1. Evaluación no invasiva de la Enfermedad Coronaria¹¹

Grupo	Nº de estudios	Nº de pacientes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Exactitud pronóstica (%)
ECG de esfuerzo Meta- análisis	147	24,047	68	77	73
Cintigrafía talio	59	6,038	85	85	85
Ecocardiografía de ejercicio	58	5,000	84	75	80
Talio Persantine	11	< 1,000	85	91	87
Ecocardiografía Dobutamina	5	< 1,000	88	84	86
TAC por haz de electrones	5	2,373	90	45	61

Se debe realizar evaluación clínica e imagenológica con doppler de la circulación arterial periférica. En pacientes sintomáticos se puede requerirse arteriografía y revascularización.

Se debe realizar estudio cerebro vascular solamente en los pacientes sintomáticos⁸.

Se debe evaluar con imágenes el mejor sitio de la anastomosis arterial del injerto.

Debido a que la neuropatía puede ocasionar alteraciones de la motilidad vesical, se debe evaluar el flujo urinario mediante urodinamia y cistografía¹².

Pacientes en lista de espera¹³: los pacientes diabéticos en lista de espera deben reevaluarse por lo menos una vez al año desde el punto de vista cardiovascular. Deben tener un estricto control metabólico con HbA1C < 7 mg/dl y colesterol LDL < 100 mg/dl y de tensión arterial <130/80 mmHg.

Se recomienda suspender tabaquismo, control del peso, corrección de la anemia e hiperfosfatemia, se recomienda evitar el sedentarismo.

Trasplante renal aislado, trasplante renopancreático o de islotes

Existe discusión con relación a si los pacientes diabéticos con IRC etapa 5 deben recibir un trasplante renopancreático combinado (TRP), que elimine la necesidad de diálisis y de insulina o un trasplante renal aislado (TR). No se han realizado ensayos clínicos aleatorios que permitan comparar los resultados entre ambos trasplantes.

El Registro Americano reporta la sobrevida a 10 años del TRP (65%) superior a la del TR de cadáver aislado (46%), si bien la diferencia desaparece en los mayores de 50 años¹⁴. La mortalidad inicial y la muerte precoz de origen infeccioso fueron el doble en TRP que en TR aislado. Para detectar la mejor supervivencia con TRP deben transcurrir al menos 5 años. A los 5 años de trasplante el riesgo de muerte es significativamente menor en los pacientes trasplantados con riñón-páncreas (el trasplante riñón-páncreas se trata con más detalle en el capítulo correspondiente) o con riñón aislado de donante vivo que con trasplante aislado con donante cadáver¹⁵, además existen reportes que los pacientes trasplantados con riñón-páncreas tienen mejor calidad de vida, y potencialmente presentan mejoría a largo plazo de complicaciones de la diabetes retinopatía¹⁵, nefropatía¹⁶ y neuropatía¹⁷.

El trasplante de islotes pancreáticos el cual restaura la función de las células betas en el paciente diabético, es teóricamente mucho más sencillo y menos costoso que el trasplante de páncreas, un problema elemental es el aislamiento del suficiente número de islotes con viabilidad de un donante cadáver adecuado. Se han logrado mejores resultados con la aplicación de medidas como el análisis de viabilidad *in vitro* con medición de calcio iónico citosólico, tratamiento coadyuvante perioperatorio con pentoxifilina y metmorfin, e inmunosupresión adecuada como por ejemplo con Daclizumab, Sirolimus, y Tacrolimus.

Ryan et al., en Edmonton, Canadá reportan 65 pacientes que recibieron trasplante con islotes. En 44 pacientes lograron independencia de la insulina, 5 pacientes requirieron un trasplante de islotes, 52 pacientes 2 trasplantes y 11 pacientes 3 trasplantes. A los 5 años post trasplante tiene presente péptido C, pero solamente un 10% mantiene independencia de la insulina, la media de la duración de la insulina independencia fue de 15 meses¹⁸.

Manejo peri e intraoperatorio del trasplante renal

En el momento de realizar el trasplante renal los pacientes deben estar metabólicamente controlados para prevenir un mayor riesgo de rechazo e infección. Los niveles altos de glucosa se asocian con aumento de la activación endotelial, de la adhesión leucocitaria y de la expresión de aloantígenos, asociado a la potenciación de la injuria isquémica.

Durante el acto quirúrgico:

- Los pacientes deben recibir un adecuado aporte de glucosa junto con la administración de insulina para evitar cetosis e hiperosmolaridad.
- Los pacientes diabéticos presentan respuestas hemodinámicas marcadas durante la inducción anestésica y la intubación, debido al pobre control autonómico secundario a la neuropatía.
- Prevenir la broncoaspiración secundaria a gastroparesia diabética, se recomienda la administración prequirúrgica de metoclopramida.

Manejo post operatorio y a largo plazo

En pacientes con diabetes tipo 2 diagnosticada antes del trasplante, se debe elegir el esquema inmunosupresor más conveniente. Se recomienda evaluar la minimización, retiro temprano o no uso de esteroides, se debe considerar siempre el riesgo de rechazo, no existen grandes estudios en esta población específica, en cuanto al pronóstico tanto del paciente como del injerto según uso de diferentes esquemas, en general los protocolos con minimización de esteroides requieren el uso de inducción, para disminuir el riesgo de rechazo. Actualmente se prefiere el uso de esteroides por tiempos muy cortos, de 3 a 7 días, para evitar el aumento de expresión de receptores de citoquinas, que sucede cuando los esteroides se descontinúan después de tiempos más largos. Evitar o disminuir las dosis de esteroides puede brindar beneficios adicionales como por ejemplo disminuir las alteraciones del perfil lipídico, las cuales son un factor de riesgo principal en el desarrollo de complicaciones ateroscleróticas, a las que son más susceptibles estos pacientes.

Diabetes mellitus post trasplante¹⁹

El desarrollo de diabetes mellitus post trasplante es una complicación grave del trasplante de órganos, es un fuerte predictor independiente de fracaso del injerto (RR 1.63) e incrementa el riesgo de muerte (RR 1.87), aumenta el riesgo de la mortalidad cardiovascular más que la hipertensión arterial y la dislipidemia.

Además de disminuir la sobrevida del injerto aumenta el riesgo de presentar episodios de rechazos agudos con una incidencia de 2.5 a 27%, aunque se han reportado incidencias tan altas como de 57.6%, en esta diferencia influyen la elección de regímenes inmunosupresores y la diferente susceptibilidad genética al desarrollo de la enfermedad entre las poblaciones estudiadas. Se han identificado algunos factores de riesgo: edad > 45 años, raza hispánica o afroamericana, historia familiar de diabetes tipo 2, dosis de esteroides, obesidad, uso de Tacrolimus, especialmente si el paciente tiene antecedentes de infección por virus de hepatitis C e infección por citomegalovirus.

La incidencia de DMPT es difícil de determinar debido a los criterios usados para hacer el diagnóstico, aunque lo más frecuente es que se pesquise durante los 3 – 6 meses después del trasplante el riesgo permanece durante la vida del injerto²⁰. Una estimación según lo reportado por Kasiske²¹, a los 3 meses un 9%, a los 12 meses un 16% y a los 36 meses un 24%.

Definición²²: según las guías internacionales de consenso:

- Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, baja de peso inexplicable) más glicemia aleatoria (no de ayuno) \geq 200 mg/dl
- Glicemia de ayuno $>$ 126 mg/dl, (ayuno de por lo menos 8 hrs).
- Glicemia a las 2 hrs (durante un test de tolerancia) \geq 200 mg/dl (con carga de glucosa de 75 gr. de glucosa anhydra disuelta en agua).

Factores de Riesgo²: son similares a las personas no trasplantadas de la población general, además se deben considerar factores específicos tales como los inmunosupresores, mismatch HLA, genero del donante, comorbilidad. Las consecuencias de la diabetes son también similares a los pacientes diabéticos no trasplantados tales como aumento del riesgo cardiovascular, nefropatía del injerto, neuropatía, retinopatía.

- **Edad:** se ha asociado mayor riesgo de presentar DMPT a los receptores > 45 años. Kasiske reportó un riesgo relativo de 2,6 para el desarrollo de DMPT en mayores de 60 años cuando se comparan con los menores de 60 años²¹.

- **Raza:** Los afroamericanos y los hispanos tienen un mayor riesgo de presentar DMPT, negros 20 %, hispanos 21 %, asiático - estadounidenses 5% y blancos 4%²³.
- **Historia familiar de diabetes tipo 2:** Similar a los pacientes no trasplantados la historia familiar en un factor independiente para desarrollar DMPT.
- **Mismatch:** Alto mismatch, DR y específicamente el fenotipo B27 han sido asociado a DMPT²¹.
- **Características del donante:** donante cadáver y de sexo masculino están asociados a DMPT²³.
- **Inmunosupresores:** se han asociado la dosis de esteroides y tacrólimus a un mayor riesgo de presentar DMPT.
- **Obesidad:** al igual que en los pacientes no trasplantados la obesidad se correlaciona independientemente a DM, el índice de masa corporal > 30 fue reportado como un fuerte factor de riesgo para desarrollar DMPT²¹. Se debe considerar el aumento de la incidencia de obesidad en los pacientes trasplantados en general.
- **Infecciones:**

Virus de hepatitis C: La Hepatitis virus C se correlaciona con ambas DM pre trasplante y DMPT, un meta -análisis que incluyó diez estudios con 2,502 pacientes encontró que los pacientes con anti-VHC (+) tenían cuatro veces más probabilidades de tener DMPT comparados con individuos no infectados²⁴, existe evidencia de disminución de la incidencia de DMPT en pacientes tratados de su HVC pre trasplante²⁵.

La relación entre HVC y DMPT puede incrementarse al usar tacrolimus como inmunosupresor vs Ciclosporina A. Los mecanismos propuestos incluyen que el VHC induce disfunción de los islotes, resistencia a la insulina debida a la disfunción hepática y anormalidades del metabolismo a la glucosa²⁶.

Citomegalovirus (CMV): La infección por CMV se ha relacionado con un incremento del riesgo de presentar DMPT, se ha reportado que la infección por CMV asintomática se asoció a un aumento del riesgo de cuatro veces de presentar DMPT²⁷.

La fisiopatología de la DMPT se relaciona con disminución de la secreción de insulina y resistencia a la insulina.

Tratamiento Inmunosupresor

Al elegir el tratamiento inmunosupresor debe considerarse un balance entre el riesgo de rechazo y de usar drogas diabetogénicas.

Glucocorticoides: inducen hiperglicemia, típicamente hiperglicemia de ayuno. Se ha observado, que una dosis de esteroides de 5 mg/día en un año, disminuye el porcentaje de pacientes con intolerancia a la glucosa de 55% a 34%, versus dosis más altas²⁸.

Hjelmesaeth, evaluó 173 pacientes trasplantados consecutivamente. El análisis de regresión lineal univariado y multivariado mostró una relación entre la glicemia a las dos horas y la dosis de prednisolona, el riesgo de desarrollar DMPT aumento un 5% por cada 0,01 mg/kg por día de aumento de la prednisolona²⁹.

Inhibidores de la Calcineurina: Ambos inhibidores de la calcineurina producen toxicidad reversible en las células de los islotes, pueden afectar directamente la transcripción de la expresión de la insulina. Se ha reportado que el tacrólimus ocasiona mayor daño que la ciclosporina³⁰.

En el estudio ELITE, se observó altas tasas de DMPT al año posttrasplante en los pacientes tratados con baja dosis de tacrolimus (8,4%) vs los que recibieron dosis estándar de ciclosporina A (6%), baja dosis de ciclosporina A (4,2%) y baja dosis de sirolimus³¹.

Sirolimus: Se ha reportado como diabetogénico, la conversión a sirolimus de protocolos con tacrolimus y ciclosporina, se ha asociado con un importante agravamiento de la resistencia a la insulina³².

Micofenolato y Azathioprina: no son diabetogénicos, se han asociado a una disminución de la DMPT en un 22 - 16% respectivamente²¹.

En resumen:

Los pacientes que desarrollan DMPT deben recibir un esquema inmunosupresor con dosis baja de corticoides. Con ciclosporina A, se ha reportado mejor control de las cifras de glicemia que con tacrolimus.

Los pacientes deben recibir educación con respecto a la importancia de la dieta y el ejercicio, para evitar ganancias de peso que dificulten el manejo. Las metas para el control metabólico deben ser las mismas ya definidas por la asociación americana de diabetes, HbA1C < 7%, LDL < 100 mg/dl, HDL > 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl en mujeres y triglicéridos < 150 mg/dl.

Tratamiento hipoglicemiante oral

Las tiazolidinedionas: pioglitazona (actos), rosiglitazona (avandia) se asocian con menor requerimiento de insulina y no tienen interacciones medicamentosas que puedan interferir con la inmunosupresión de base.

Las sulfonilureas deben ser usadas con precaución, debido al riesgo de hipoglicemia en pacientes con algún grado de insuficiencia renal, este riesgo parece ser menor con glimepiride.

Biguanidas: la metformina, puede inducir acidosis láctica severa en pacientes con insuficiencia renal avanzada, por lo cual no debe ser empleada si la TFG es menor de 40 ml/min.

Sitagliptin (januvia), inhibe la dipeptidyl peptidasa-4, aumenta la síntesis de insulina, se debe ajustar la dosis si existe insuficiencia renal.

Insulinoterapia

Los pacientes que no se pueden controlar con hipoglicemiantes orales y mantienen glicemias de ayuno > de 200 mg/dl, deben recibir insulina. Es recomendable que estos pacientes sean referidos al endocrinólogo. En los esquemas se puede utilizar, NPH, glargine (lantus) o insulina cristalina.

Prevención

Para prevenir el desarrollo de DMPT, además de elegir un esquema inmunosupresor adecuado en pacientes de alto riesgo, puede ser útil el uso profiláctico de estatinas en pacientes con factores de riesgo, ya que estos fármacos mejoran la resistencia periférica a la insulina y disminuyen de manera estadísticamente significativa el riesgo de diabetes.

Se ha informado un riesgo 4 veces mayor de desarrollar DMPT en pacientes con infección asintomática por citomegalovirus, posiblemente por alteraciones en la secreción de insulina, este hallazgo, podría validar el tratamiento antiviral en estos pacientes, sin embargo, aún se requiere de más estudios para comprobar esta asociación. Algunos estudios mencionan la utilidad de tratar a pacientes posttrasplantados con intolerancia a carbohidratos con rosiglita-

zona, ya que se consiguió mejoría en la resistencia a la insulina, en los niveles de glicemia tanto en ayunas como 2 horas post carga y en la función endotelial.

Pronóstico post trasplante

En relación con la sobrevida de los pacientes, tanto con diabetes preexistente como los que desarrollan de DMPT aumentan el riesgo de muerte. La sobrevida fue de 8.6 y 10.3 años respectivamente vs 12.8 años en pacientes sin diabetes. La DMPT afecta desfavorablemente la sobrevida del injerto a largo plazo. Se ha reportado sobrevida del injerto de 48% a 12 años en los pacientes con DMPT y de 70% en los pacientes sin DMPT³³.

Algunos factores que pueden contribuir al aumento de la tasa de rechazo son: la recurrencia de la nefropatía diabética, la disminución de los inmunosupresores diabetogénicos, y las complicaciones infecciosas que inducen a disminuir la inmunosupresión.

Un buen control de la glicemia disminuye el desarrollo de DMPT³⁴.

Los pacientes diabéticos antes del trasplante o que desarrollan DMPT tienen un riesgo mayor de presentar infarto agudo de miocardio. Se calcula que el riesgo aumenta 19% después de cada año post trasplante en pacientes previamente diabéticos y un 60% después del diagnóstico de DMPT. Los eventos ateroscleróticos en general se presentan en un 33% de pacientes con DMPT vs 8.8% de los que no la presentan.

Recomendaciones

- Los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor mortalidad y menor sobrevida del injerto que los pacientes trasplantados no diabéticos, no obstante la diabetes mellitus no es una contraindicación para el trasplante renal (C).
- El trasplante renal debe considerarse en todos los pacientes diabéticos con IRC que no tengan contraindicación especialmente enfermedad cardiovascular. En pacientes diabéticos tipo 1 se debe considerar un trasplante de riñón páncreas ya que además de la función del injerto renal mejora el control de la glicemia y con ello la progresión de la enfermedad cardiovascular (C).
- Los pacientes con diabetes mellitus deberían trasplantarse. Ellos requieren una estricta evaluación pretrasplante (B).
- Debido a la alta incidencia de la enfermedad cardiovascular de los pacientes diabéticos en diálisis se debe excluir a los pacientes con alto riesgo vascular usando ecografía doppler o angiografía. Es común en los diabéticos la vejiga neurogénica, se debe realizar una evaluación urológica incluyendo un estudio urodinámico (C).
- Los pacientes con lesiones coronarias significativas deben ser tratados con angioplastia (con o sin stent) o cirugía, pre trasplante (C).
- La miocardiopatía no isquémica que mejora con el aumento de diálisis, no debería considerarse como una contraindicación para trasplante renal (C).
- Se debe evaluar clínicamente y con imágenes la circulación arterial periférica, en pacientes sintomáticos pueden requerir arteriografía y revascularización (C).
- Se debe evaluar con imágenes el mejor sitio de la anastomosis arterial del injerto (C).
- Se deben pesquisar factores de riesgo para DMPT: edad > 45 años, raza hispánica o afroamericana, historia familiar de diabetes tipo 2, dosis alta de esteroides, obesidad, uso de tacrolimus, infección por virus de hepatitis C e infección por citomegalovirus. (C).

- Los pacientes diabéticos en lista de espera se deben reevaluar por lo menos una vez al año desde el punto de vista cardiovascular. Deben tener un estricto control metabólico con HbA1C <7 mg/dl y colesterol LDL < 100 mg/dl y de tensión arterial <130/80 mmHg (C).
- El trasplante de riñón único o trasplante combinado riñón-páncreas disminuye la mortalidad y morbilidad a largo plazo de los pacientes diabéticos con IRC comparado con los pacientes diabéticos con IRC en diálisis (C).
- Se recomienda solicitar a todos los receptores de trasplante renal: glicemia de ayuno hemoglobina glicosilada y test de tolerancia a la glucosa en su evaluación pretrasplante (C).
- A los pacientes no diabéticos receptores de trasplante renal se les debe solicitar glicemia de ayuno semanalmente por 4 semanas, hemoglobina glicosilada y/o test de tolerancia a la glucosa cada tres meses por un año, posteriormente una vez al año.(C)
- Se sugiere realizar glicemia de ayuno, hemoglobina glicosilada y test de tolerancia a la glucosa al iniciar y/o aumentar la dosis de inhibidores de la calcineurina, mTOR o corticoides. (C).
- Sí el paciente presenta DMPT se debe considerar modificar el tratamiento inmunosupresor para revertir o disminuir la diabetes post trasplante, considerando el riesgo de rechazo. (Sin evidencia).
- Considerar hemoglobina glicosilada 7.0 - 7.5%, como objetivo y evitar hemoglobina glicosilada <.6.0%, (C).
- Se sugiere el uso de aspirina 100 mg/día como prevención primaria de ECV, evaluando el riesgo de isquemia vs sangramiento (C).

DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN TRASPLANTE RENAL

Las infecciones en transplantados se caracterizan por sus diversas etiologías bacterianas, virales, fúngicas, la participación de agentes habituales y oportunistas, con frecuencia en forma mixta, la existencia de una respuesta inflamatoria alterada que puede dificultar el diagnóstico, tratamientos complejos por el riesgo de toxicidad y de interacciones medicamentosas, especialmente con inmunosupresores, el riesgo de aparición de resistencia y, en definitiva, una mayor mortalidad.

Entre todos los agentes infecciosos potencialmente causales de infecciones graves en transplantados, el CMV adquiere particular importancia por su alta frecuencia. Más del 50% de los transplantados tiene evidencia de replicación durante el primer año, con 10 a 30% de enfermedad en receptores positivos y 60% en receptores negativos, en ausencia de tratamiento antiviral. La incidencia de enfermedad varía según la intensidad de la inmunosupresión y el órgano transplantado, siendo menor pero no menos grave la enfermedad en trasplante renal. Reportes recientes indican una mayor incidencia de enfermedad por CMV ⁽¹⁾. La consecuencia directa de la infección por CMV es la enfermedad en el órgano transplantado y también en órganos nativos, la que puede adquirir particular gravedad. Los efectos indirectos del CMV son el rechazo precoz y tardío y la vasculopatía con reducción de la sobrevida del injerto ⁽²⁾. Además favorece la aparición de otros eventos que pueden comprometer la sobrevida del paciente. Distintas infecciones oportunistas son frecuentemente posteriores a infección por CMV y el riesgo de enfermedades linfoproliferativas como PTLD aumenta 7 a 10 veces con la reactivación de CMV.

El CMV es un virus ADN de la familia Herpesviridae que infecta diferentes células humanas produciendo un efecto citopático caracterizado por crecimiento celular y presencia de inclusiones intranucleares y citoplasmáticas. Se transmite por saliva, fluidos genitales, sangre y órganos, entre otras, con adquisición generalmente asintomática, aunque se ha descrito síndrome mononucleósico en inmunocompetentes. Persiste latente de por vida en células mononucleares y puede reactivarse en estados de inmunosupresión. El uso de inmunosupresores en transplantados puede facilitar la reactivación o bien contribuir a la amplificación del CMV reactivado. La infección por CMV produce inmunidad protectora pero puede haber reinfecciones por cepas diferentes. La prevalencia de infección latente es alta en la población general y va desde un 40% en adolescentes a un 80% en mayores de 60 años ⁽³⁾.

Diagnóstico de infección y enfermedad por CMV

La medición de anticuerpos IgG contra CMV es de utilidad para diagnosticar el estatus serológico del receptor. Los receptores negativos son los que tienen mayor riesgo de infección y enfermedad severa al estar expuestos a adquirir CMV por el órgano transplantado, transfusiones u otras vías de transmisión y requieren manejo específico post trasplante. La aparición de IgM en un receptor negativo confirma la infección primaria. Sin embargo la medición de anticuerpos no es de utilidad en el diagnóstico precoz de infección o reactivación.

El diagnóstico de infección en un receptor negativo o de reactivación en un receptor positivo debe basarse en la detección de viremia que precede la enfermedad en 2 a 5 días. Para ello es de utilidad la medición por inmunofluorescencia del antígeno pp65 de CMV en polimorfonucleares (PMN) circulantes que lo fagocitan desde células endoteliales que están siendo sitio de replicación de CMV. La presencia de 10 núcleos en 200.000 PMN en receptores positivos y de cualquier nivel de antigenemia en receptores negativos es indicativa de infección por CMV. Distintas técnicas de amplificación génica permiten detectar infección con mayor sensibilidad, sin embargo hay estudios que muestran buena correlación ente ambos métodos ⁽⁴⁾. La principal limitación del pp65 es la variabilidad entre observadores y la negatividad en neutropénicos, mientras que en las técnicas de amplificación es la estandarización y la potencial aparición de falsos positivos por contaminación de laboratorio.

La demostración de CMV o de cuerpos de inclusión en una biopsia es indicativa de enfermedad y es de utilidad en el diagnóstico diferencial y para el tratamiento, pero es tardía para fines de tratamiento precoz.

Prevención de la enfermedad por CMV

El uso de órganos seronegativos para CMV en receptores negativos es una estrategia óptima pero que limita enormemente la posibilidad de trasplante. La inmunización pasiva tiene efecto protector para enfermedad severa por CMV pero no es suficiente en receptores negativos y tiene desventajas prácticas por lo que no constituye el estándar de manejo ⁽⁵⁾. El uso de Interferon tiene más desventajas que ventajas en pacientes transplantados. Recientemente se han ensayado vacunas contra CMV con efecto protector de 50%, sin embargo su uso clínico aún es lejano y la prevención en transplantados radica principalmente en el diagnóstico adecuado y el uso de antivirales ⁽⁶⁾.

Diferentes antivirales, especialmente los análogos de Guanosina: Ganciclovir y Valganciclovir, son efectivos en el tratamiento de la enfermedad por CMV y se han utilizado también en su prevención mediante su administración profiláctica o terapéutica temprana. Mientras la profilaxis se basa en la administración de antivirales en ausencia de replicación viral, la estrategia de tratamiento precoz se basa en la medición rutinaria en transplantados asintomáticos

de antígeno pp65 o de viremia CMV por técnicas de amplificación y en la administración de antivirales cuando se considera que el paciente está en riesgo de desarrollar enfermedad por CMV. Con puntos de corte menores a 5 logaritmos el riesgo de enfermedad ha sido medido en 20% y aumenta a 80% con 6 logaritmos.⁽⁷⁾

Las estrategias de profilaxis universal y selectiva, así como el tratamiento precoz de la infección antes de la enfermedad (“preemptive therapy”) han sido comparadas en términos de eficacia en evitar la enfermedad, en sobrevida de pacientes e injertos, en costos y riesgo de resistencia^(8,9,10). En general, ambas estrategias han demostrado eficacia en reducir la incidencia de enfermedad por CMV con un efecto menos evidente en prevenir el rechazo y disminuir mortalidad. La inclusión de variados tipos de trasplante de órganos sólidos, con distintos tipos de inmunosupresión y la utilización de diferentes antivirales por tiempos variables dificulta el análisis de los resultados. Ello explica que estudios recientes muestren resultados discordantes a favor de profilaxis o tratamiento precoz en transplantados renales en la prevención de la enfermedad por CMV^(11,12,13). Pese a estas diferencias, en general se observa que los pacientes con tratamiento precoz desarrollan más replicación de CMV en los primeros 6 meses post trasplante prácticamente sin casos tardíos, mientras que la incidencia de replicación en los pacientes con profilaxis es baja en los primeros 3 meses y aumenta más tardíamente⁽¹¹⁾. En cuanto a la enfermedad tardía por CMV en pacientes con profilaxis se asocia con frecuencia a compromiso orgánico y se han reportado casos por virus resistente⁽¹⁴⁾.

Las distintas estrategias de prevención no son excluyentes. Habitualmente la estrategia de tratamiento precoz en base a monitoreo de replicación se acompaña de profilaxis selectiva en casos de alto riesgo de reactivación como el uso de globulinas antilinfocitarias en el tratamiento del rechazo. Recientemente se ha propuesto el monitoreo de replicación y tratamiento precoz a continuación de un período de profilaxis antiviral. La duración óptima del tratamiento precoz en casos de replicación viral sin enfermedad no está definida y habitualmente se extiende por 3 a 4 semanas, o al menos hasta tener 2 mediciones consecutivas de ADN viral o pp65 negativas^(15,16).

En el subgrupo de pacientes de alto riesgo (D+R-) la profilaxis es altamente efectiva en prevenir la replicación y la enfermedad durante el período de administración de antivirales, pero el riesgo de enfermedad tardía grave es mayor. Este se ha logrado reducir significativamente con la prolongación de la profilaxis a 6 meses, con algún impacto en la tasa de rechazo agudo^(17,18,19). En cambio la monitorización rutinaria de replicación CMV y tratamiento precoz se asocia a un 60% de replicación en los primeros meses con casos de enfermedad. La aparición de inmunidad específica protege contra la aparición de casos tardíos⁽²⁰⁾.

Tratamiento antiviral

El CMV es generalmente sensible a los análogos acíclicos de Guanosina Aciclovir y Ganciclovir y a sus ésteres valínicos que aumentan 5 a 10 veces su biodisponibilidad oral respectivamente, sin embargo la IC50 es 10 a 50 veces más baja para Ganciclovir y Valganciclovir que son las drogas de elección, a pesar de presentar más toxicidad hematológica que Aciclovir y Valaciclovir, que ocurre entre el 20 y 40% de los casos.

La mayor experiencia, tanto en profilaxis como en tratamiento precoz, se tiene con Ganciclovir intravenoso en dosis de 7,5 a 10 mgs/ Kg/ día, frecuentemente con switch a Ganciclovir oral o de preferencia a Valganciclovir oral en dosis de 900 mgs cada 12 horas, siempre ajustados por función renal⁽²¹⁾.

La eficacia de Valaciclovir en la prevención de la enfermedad por CMV también ha sido demostrada, sin embargo los resultados son inferiores a los de Valganciclovir y su uso se reserva

para aquellos casos en que el uso de Ganciclovir y Valganciclovir se encuentra limitado por toxicidad hematológica^(22, 23).

Todos los análogos de Guanosina comparten el mecanismo de acción al incorporarse en su forma trifosfato en lugar de deoxiguanosina, bloqueando la polimerasa y terminando la cadena en formación. De la misma manera presentan resistencia cruzada de alto nivel, tanto por modificaciones en la timidinoquinasa viral (UL97) o en la polimerasa propiamente tal (UL54). La resistencia también afecta a Cidofovir pero no a Foscarnet que es la droga de elección en virus resistentes y cuya principal limitación es la toxicidad. En inmunocomprometidos se han reportado prevalencias de CMV resistentes a análogos de 0,1 a 10% que puede llegar a más del 25% con exposición prolongada.

El tratamiento de la enfermedad por CMV ya producida se basa en la utilización de los mismos antivirales y en las mismas dosificaciones. La reducción de la inmunosupresión es fundamental frente a la enfermedad por CMV y, en ciertos casos, también el uso de inmunoglobulinas además de antivirales ha demostrado eficacia.

Recomendaciones

A. General:

1. Los órganos CMV+ son elegibles para trasplante renal en receptores positivos y negativos debido a la escasez de órganos y la baja prevalencia de órganos CMV-Grado de recomendación B IV

B. Receptores CMVpositivos:

1. En receptores + se debe efectuar "preemptive therapy" durante 3 meses post trasplante. Es decir se debe monitorear la replicación viral y efectuar tratamiento precoz antes de la aparición de enfermedad por CMV. La técnica de detección dependerá de la disponibilidad (PCR o pp65) y debe hacerse semanalmente. Grado de recomendación B I
2. El tratamiento precoz debe hacerse con Ganciclovir EV seguido de Valganciclovir VO, o bien con Valganciclovir VO exclusivo. Grado de recomendación A I
3. El tratamiento precoz debe hacerse por 3 a 4 semanas y al menos hasta tener 2 mediciones de viremia consecutivas negativas (PCR o pp65). Grado de recomendación B III
4. Valaciclovir VO es alternativa a Valganciclovir VO en casos de toxicidad hematológica moderada o severa. Grado de recomendación: B I
5. En receptores + la estrategia "preemptive" debe complementarse con profilaxis selectiva en casos de alto riesgo de reactivación de CMV como el tratamiento del rechazo agudo. Grado de recomendación A II

C. Receptores CMVnegativos:

1. En los pacientes con riesgo alto de infección y enfermedad (D+R-) debe efectuarse profilaxis con Valganciclovir VO por 3 meses. Grado de recomendación A I
2. En pacientes D+R- debe realizarse una estrategia "preemptive" por 3 meses después de terminada la profilaxis. Grado de recomendación B IV

D. Enfermedad por CMV:

1. El tratamiento de la enfermedad por CMV debe ser con Ganciclovir EV. Grado de recomendación B I

2. Foscarnet es alternativa a Ganciclovir en casos de toxicidad o resistencia. Grado de recomendación B II.

TRASPLANTE RENAL VIRUS HEPATITIS C

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con IRC etapa 5, mejora significativamente la calidad y sobrevida de los pacientes en comparación a lo observado con las otras modalidades de sustitución de la función renal^{1,2}.

La prevalencia de infección por virus de hepatitis C es elevada en los paciente en diálisis³, en Estados Unidos entre 10 a 20%⁴.

En los paciente con anticuerpos positivos para hepatitis C (AcVHC), son útiles las transaminasas aunque no definen la magnitud de la lesión hepática. Se recomienda realizar determinación de carga viral (RNA viral con técnica de PCR), biopsia hepática y endoscopia digestiva alta.

Sí la carga viral es negativa, no existen estigmas crónicos de hepatopatía y las pruebas de función hepática son normales, el paciente es candidato a trasplante renal. Sí la PCR es positiva, se recomienda realizar una biopsia hepática, sí es normal es candidato a trasplante renal, si tiene cirrosis hepática se debe considerar trasplante en bloque, si tiene hepatitis crónica considerar tratamiento con interferón / ribavirina pre trasplante⁵.

La hepatitis C es la primera causa de enfermedad hepática crónica en pacientes trasplantados renal, con mayor morbilidad-mortalidad a largo plazo^{6,7}, influye de manera significativa sobre la sobrevida de los pacientes y del injerto así como su calidad de vida.

La hepatitis C induce importantes complicaciones extrahepáticas como por ejemplo glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa⁵.

La sobrevida de los pacientes con trasplante renal VHC positivos a corto plazo es similar a la sobrevida de los pacientes VHC negativo, a largo plazo la sobrevida de los injerto y pacientes es menor que los pacientes con VHC negativos. El trasplante renal es el mejor tratamiento de sustitución de la función renal para los pacientes VHC positivos y, por ello, la infección VHC no es una contraindicación para el trasplante renal^{8,9}

Post trasplante no existe tratamiento efectivo para los pacientes con VHC, el interferón no puede ser administrado en estos pacientes.

En pacientes con daño hepático severo (cirrosis hepática), el trasplante combinado es una buena alternativa, con tasas bajas de rechazo y buena evolución de la hepatopatía después del trasplante.

El VHC es un RNA virus de 30 a 36 nm de diámetro, con una cubierta lipídica, existen por lo menos 6 genotipos diferente, varios subtipos denominados a, b, c según la secuencia en que se han descubierto, es importante distinguir los genotipos y tipos ya que se relacionan a la severidad de la enfermedad hepática y respuesta a tratamiento antiviral, así en el receptor se puede activar el virus C del mismo genotipo de la infección pretrasplante, se puede activar el virus C del genotipo del donante sí este es VHC (+), o se pueden activar ambos¹⁰.

La infección por VHC es relativamente común. Aproximadamente 3% de la población del mundo está infectada, con marcadas diferencias geográficas. La infección ocurre en todas las edades, pero es mayor en hombres 20 a 39 años. La infección por VHC es responsable del 20% de los casos de hepatitis aguda y 70 % de los casos de hepatitis crónica.

La hepatitis crónica por virus C es una de las causas frecuentes de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

Transmisión del VHC

La ruta principal de transmisión de VHC es parenteral, transfusiones sanguíneas, tatuaje, trasplante, accidentes con elementos corto punzante en personal de salud, la transmisión sexual es baja entre parejas heterosexuales pero es alta en homosexuales, también se han reportado caso de transmisión en centros cardiovasculares, de endoscopia y hemodiálisis.

Se ha observado correlación entre el número de transfusiones sanguíneas y la prevalencia de infección por el VHC, igualmente que con los años en hemodiálisis.

Existe el contagio nosocomial por el VHC, a través de la hemodiálisis, y la posibilidad de transmisión a través del injerto renal¹¹. Se ha observado que la transmisión de la infección por el VHC a través del injerto trasplantado (riñón, corazón, hígado), con una incidencia superior al 50% y con formas agresivas de infección por el VHC¹².

Evaluación de laboratorio¹³

- Transaminasas: ASL/ALT, se observa un empeoramiento significativo de las transaminasas después del trasplante renal.
- Pruebas serológicas:
 - ELISA (enzyme linked immunosorbent assays): detecta anticuerpos IgG, se hace positivo a la cuarta semana del comienzo de la enfermedad, puede indica también exposición pasada y curada. La duración de la respuesta a IgM es breve pero se detectan en la fase crónica de la enfermedad.
 - Pruebas confirmatoria de Anticuerpos
 - RIBA: inmunoblot: detecta individualmente los antígenos virales responsables de la actividad obtenida en el ELISA
 - RNA - PCR: para evaluar la actividad replicativa del virus
 - Biopsia Hepática: para reconocer el grado de daño hepático, pretrasplante, ayuda a determinar si el paciente requiere o no tratamiento específico.

Evaluación de los pacientes

- Se evalúa la función hepática con la transaminasas (AST/ALT), parámetros hematológicos, pruebas de coagulación, parámetros inmunológicos asociados a la infección por el VHC, inmunocomplejos circulantes, inmunoglobulinas, factor reumatoide, crioglobulinas, ecografía abdominal y endoscopia digestiva alta (varices esofágicas).
- Evaluar infección por el VHC y el grado de replicación con PCR, se realizará biopsia hepática si es necesario.

Tratamiento^{14,15}

A los pacientes con PCR positivos y con hepatitis crónica en la biopsia hepática se indica Interferon, esta reportado mejor tasa de respuesta mantenida en los pacientes en diálisis (40%) que los pacientes sin diálisis esto podría ser debido a un perfil farmacocinético más favorable del Interferon, con AUCs más alta en los pacientes en diálisis.

Peg-IFN podría ser una opción de tratamiento en pacientes en diálisis en centros con experiencia, se debe realizar una selección estricta de los pacientes considerando edad, evaluación de la función hepática, genotipo, comorbilidad.

El tratamiento con ribavirina está indicado en los pacientes que presentan una falta de respuesta al Interferon y para los pacientes con recidiva de la infección posterior al tratamiento con Interferon. La ribavirina en los pacientes en diálisis provoca frecuentemente anemia hemolítica.

Manejo de los pacientes VHC (+) Trasplante Renal

Se dispone de pocas opciones terapéuticas, se debe realizar un seguimiento de infección por VHC a través de la determinación periódica de transaminasas y PCR cuantitativa.

El tratamiento inmunosupresor, se ha asociado a un aumento significativo de la replicación viral, los esteroides tiene un especial efecto perjudicial sobre la evolución de la hepatopatía.

En general, el tratamiento inmunosupresor debe ser el mínimo posible evitar y/o suprimir los corticoides, evitar o administrar a dosis bajas el micofenolato y evitar en lo posible la administración de anticuerpos mono o policlonales ya que favorecen la replicación viral. Los inhibidores de la calcineurina tienen un efecto muy parecido sobre la evolución de la hepatopatía, Inhibidores mTor tiene un efecto antifibrótico que podría resultar esencial en la prevención de la hepatopatía crónica por VHC.

Tratamiento antiviral post trasplante: El Interferon está contraindicado en el post-trasplante renal, por la elevada incidencia de rechazo agudo y además tiene riesgo nefropatía intersticial aguda.

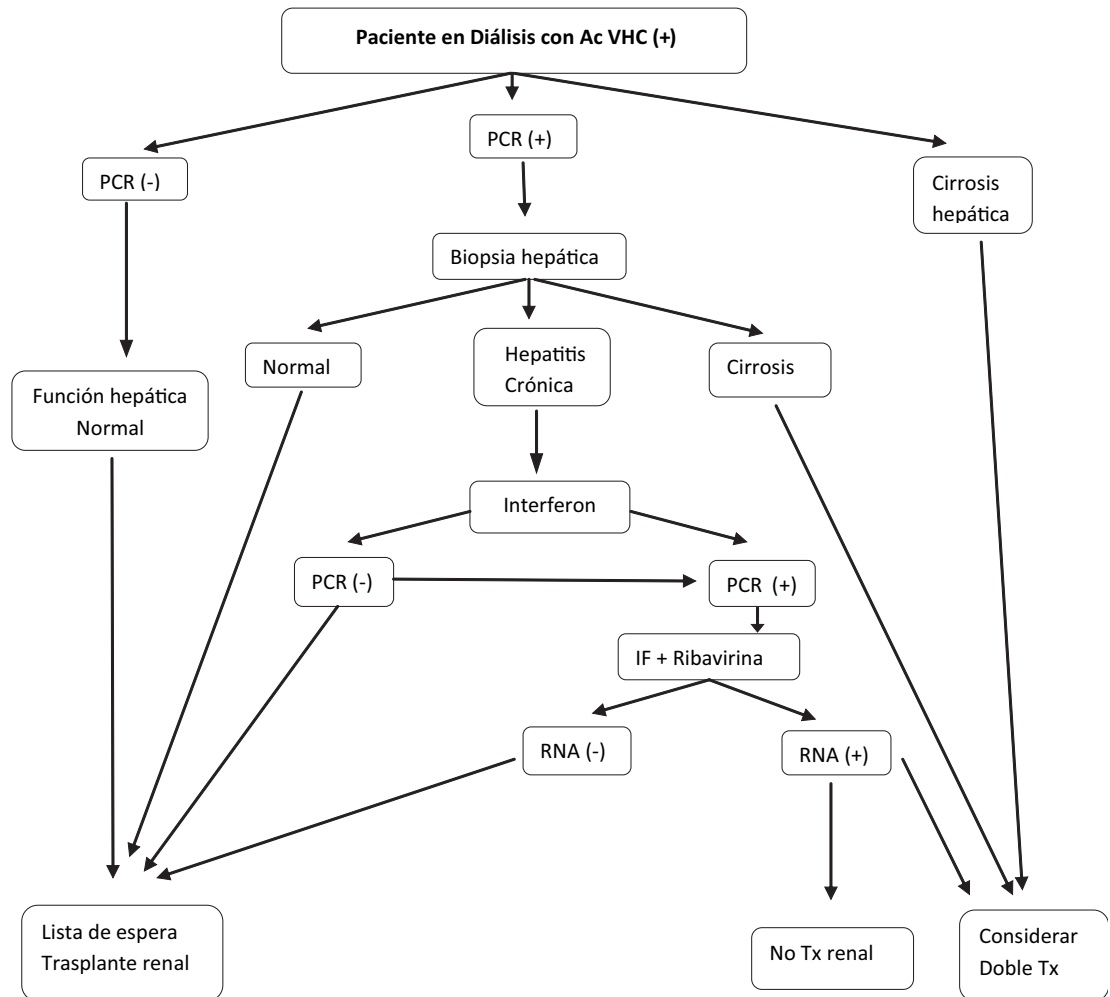
La Ribavirina en monoterapia tiene una eficacia limitada con el riesgo inducción de anemia hemolítica.

Recomendaciones

- Todos los pacientes en hemodiálisis crónica y los candidatos a trasplante renal deben ser evaluados con pruebas diagnósticas para la infección por VHC (A).
- En las unidades de hemodiálisis con baja prevalencia de infección por VHC, se debe realizar inicialmente determinación de anticuerpos contra VHC (ELISA tercera generación) si es positivo se debe realizar determinación del ARN del virus o carga viral (B).
- En las unidades de hemodiálisis con una alta prevalencia de infección por VHC, se sugiere realizar determinación de carga viral (B).
- En los pacientes en hemodiálisis que presenten alteraciones de las enzimas hepáticas de causa inexplicable, se debe determinar el ARN y/o la carga viral del VHC (B).
- La infección por VHC no debe ser considerada una contraindicación para el trasplante renal (B).
- Se sugiere realizar biopsia hepática pretrasplante a candidatos a trasplante renal infectados por VHC. (C)
- Los pacientes VHC positivos aceptados para trasplante renal deben recibir tratamiento antiviral (C).
- Para los pacientes infectados por el VHC etapa 5 de la IRC, se sugiere monoterapia con interferón estándar, ajustando la dosis para un filtrado glomerular <15 mL/min/1,73 m² (C).

- Se sugiere que los pacientes que han recibido tratamiento antiviral previo al ingreso a la lista de espera para trasplante renal y que en su seguimiento posterior se haga positiva la carga viral, deben inactivarse en la lista de espera y realizarse una nueva evaluación completa (B).
- Los receptores de trasplante renal VHC (+) deben controlarse transaminasas una vez al mes los primeros 6 meses y luego cada 3 meses. Ecografía abdominal una vez al año y alfa feto proteína si tiene cirrosis hepática (B).
- Los pacientes receptores de trasplante renal infectados por VHC deben recibir tratamiento antiviral, solamente sí desarrollan una hepatitis fibrosante colestática, ya que los beneficios del tratamiento superan claramente el riesgo de rechazo del injerto asociado al tratamiento (B).
- Los receptores de trasplante renal infectados por el VHC, pueden recibir monoterapia con interferón estándar, solamente en los casos en que los beneficios del tratamiento anti viral antiviral superen claramente los riesgos (C).
- Se debe considerar tratar los pacientes con glomerulonefritis asociadas al VHC (C).
- La respuesta al tratamiento antiviral se debe evaluar con la respuesta viral sostenida, (desaparición en suero del ARN del VHC 6 meses después de haber completado el tratamiento) (C).
- Se sugiere realizar la prueba de ARN/carga viral una vez al año a los pacientes que lograron quedar libre de viremia (C).
- Los pacientes con infección por VHC, tratada y no tratada deben ser seguidos para pesquisar complicaciones asociadas a la infección por VHC (C).
- Todos los esquemas inmunosupresores convencionales utilizados en la actualidad pueden ser considerados para su uso en receptores de trasplante renal infectados por VHC (C).
- La enfermedad hepática de los receptores de trasplante de riñón, infectados con el VHC posterior al trasplante renal deben ser evaluada por lo menos una vez al año. (C).
- Se sugiere evaluar los receptores de trasplante renal infectados por VHC para el riesgo de desarrollar hiperglicemia (C).
- Los receptores de trasplante renal infectados por VHC deben ser valuados al menos cada 3 meses con proteinuria, sedimento de orina y creatinina para pesquisar enfermedad renal asociada a la infección por VHC (C).
- Se sugiere monitorizar la glicemia en los receptores de injerto renal VHC (+) por el mayor riesgo de presentar DMPT (C).
- Se aconseja que los receptores de trasplante renal con glomerulopatía asociada a la infección por VHC, no reciban una terapia con Interferón, debido al riesgo de rechazo (C).
- Se debe realizar biopsia renal a los pacientes trasplantados renales infectados por VHC con evidencia clínica de glomerulopatía (C).
- Se sugiere considerar el uso de tratamiento antiviral en pacientes con enfermedad glomerular asociada a la infección por VHC, especialmente glomerulonefritis membranoproliferativa (C).
- Se sugiere considerar inmunosupresores para el tratamiento de los pacientes con crioglobulinemia (C).

Figura 1. Esquema de estudio y tratamiento de la infección por VHC pre trasplante renal



TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON VIRUS HEPATITIS B

Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica etapa 5 tienen mayor riesgo de presentar infección por virus hepatitis B (VHB), ya que estos pacientes por su comorbilidad requieren con mayor frecuencia transfusiones de productos sanguíneos, además tienen el riesgo de transmisión de la infección en las unidades de diálisis. La prevalencia de infección por virus hepatitis B en los pacientes en diálisis pesquisado por serología positiva para la determinación del antígeno de superficie de hepatitis B (AgsHB) varía entre 0% y 8% en países desarrollados^{1,2} y en un 10 – 20 % en los países no desarrollados.

En los últimos años se ha reducido el riesgo de infección en estos pacientes debido a los protocolos de inmunización, disminución de las transfusiones sanguíneas con el uso de eritropoyetina y el aislamiento estricto de los pacientes en la unidad de diálisis.

La infección por el virus de la VHB en los pacientes en diálisis es frecuentemente asintomática pero alrededor de un 80% de los pacientes progresan al estado de transportador crónico³.

Se debe incluir en los programas de trasplante renal los pacientes con infección por el VHB que no tengan otra contraindicación, se debe realizar biopsia hepática ya que está contraindicado el trasplante renal si tienen cirrosis hepática, si tienen signos de replicación viral (HBeAg positivo o/y carga viral VHB) deben recibir tratamiento antiviral.

La inmunosupresión post trasplante lleva a un aumento de la replicación viral con una progresión del daño hepático y mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, un tratamiento efectivo antiviral permite la inhibición de la replicación viral retardando el desarrollo de la enfermedad hepática, y disminuyendo el riesgo de cáncer.

Los pacientes con trasplante renales con infección VHB tienen sobrevida inferior comparado con pacientes sin infección por HVB. Se asocia con un riesgo aumentado de muerte (RR de 2.49, 95% CI 1.64-3.78) y pérdida del injerto (RR de 1.44, 95% CI 1.02-2.04)⁴.

Diagnóstico

La determinación del antígeno de superficie de hepatitis B se realiza en todos los centros de trasplante. La presencia de hepatitis B no es una contraindicación absoluta para el trasplante; sin embargo, constituye una condición patológica la cual se debe evaluar. El paciente con AgsHB positivo con ausencia de replicación viral es el que tiene un mejor pronóstico tanto desde el punto de vista de la función del injerto, como en la función hepática a mediano y largo plazo.

Evaluación

Se debe realizar historia clínica, examen físico, buscando signos de hepatopatía crónica, exámenes de laboratorio (pruebas de función hepática). Además del AgsHB se recomienda solicitar AgeVHB, AceVHB, Ac cVHB y carga viral de VHB (sí corresponde) y Ecografía abdominal.

Biopsia Hepática

Se sugiere realizar biopsia hepática como parte de la evaluación en los siguientes casos:

- Descompensación de la función hepática
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Estigmas físicos y ecográficos de hepatopatía y/o transaminasas aumentadas.

Si la biopsia evidencia fibrosis en puentes o cirrosis, debe considerarse trasplante en combinado (hepático y renal) o descartarse la opción del trasplante renal.⁵

En algunos pacientes en hemodiálisis con serología AgsHB (-) las transaminasas pueden estar aumentada⁶, estos pacientes tienen generalmente bajas cargas virales y/o pueden tener mutaciones que impiden detectar AgsHB. Una proporción de estos pacientes con infección oculta tienen anticuerpo hepatitis B core (Ac cVHB).

La reactivación de los pacientes AgsHB negativos y Ac cVHB positivo es bajo, aunque se ha reportado de un 2 - 23%.

Postrasplante se ha reportado recurrencia desde las 8 semanas - 15 años post trasplante^{7,8}.

Carga viral VHB

Determinar si el VHB se está multiplicando en el hígado, si el HBeAg es (+), una carga viral del VHB superior a 100.000, indicaría que el virus está activo y que tiene muchas posibilidades de causar daño hepático.

Tratamiento

Actualmente se dispone de los siguientes medicamentos para el tratamiento de la hepatitis por virus B: Interferón alfa - 2b, Interferón alfa 2a, Lamivudine, Adefovir, Tenofovir, Telbivudine y Entecavir.

El tratamiento con Interferón no está recomendado en pacientes con trasplante renal, Durlík M, reporta alta mortalidad (9/42) y de rechazos agudos (7/42) en receptores renales con infección con VHB y pacientes con hepatitis virus C tratados con Interferón además 5 de ellos perdieron el injertos⁹.

La duración de la terapia debe asegurar la remisión de la viremia a largo plazo, mantener una función normal del hígado y disminuir el desarrollo de resistencia al fármaco.

Considerando la baja conversión de AgeVHB a Ac AceVHB y baja confiabilidad ALT como una medida de actividad, se debe seguir la respuesta al tratamiento con carga viral de VHB.

La replicación viral VHB depende de la sobreinmunosupresión, más que de las drogas inmunosupresoras individuales, se sugiere bajar la inmunosupresión lo más que se pueda sin arriesgar el injerto renal. Incluye bajar lo más posible los corticoides

Post Trasplante Renal

Santos L, reporta una evaluación retrospectiva (1992 – 2006) de 28 pacientes trasplantados renales con HBsAg positivos, 9 pacientes HBsAg + HVC positivo; y 1123, HCV y HBsAg negativo. Con un seguimiento de 5.6 +/- 4.1 años, observaron una prevalencia de VHB de 6.2%, tasa de rechazo de 40,6%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida de los pacientes ni del injerto, la mayor causa de muerte de los pacientes fue insuficiencia hepática.¹⁰

Recomendaciones

- Los pacientes trasplantados renales con infección con virus hepatitis B pueden recibir inmunosupresión de inducción y mantención.
- El tratamiento con Interferón no está recomendado en pacientes con trasplante renal (C).
- Todo paciente con AgsHB - positivo debe recibir profilaxis con Tenofovir, Entecavir, o Lamivudine (B).
- Para disminuir el riesgo de resistencia a fármacos se sugiere el uso de Tenofovir o Entecavir.(B)
- Durante el tratamiento con antivirales se debe evaluar con carga viral VHB y ALT cada tres meses para controlar la eficacia y para detectar resistencia a las droga. (B)
- En los casos de resistencia a Lamivudine (>5 log₁₀ copias/mL rebote de carga viral). Se debe usar Adefovir o Tenofovir. (C).
- Evaluar a los pacientes con AgsHB - positivos, con cirrosis hepática cada 12 meses con ecografía y alfa feto proteína. (C).

- Se sugiere que los pacientes que son AgsHB negativos o con títulos AgsHB <10 mIU/mL deben recibir vacuna para aumentar los títulos a 100 mIU/mL. (C).

TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON VIH

La prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes en terapia de sustitución renal es muy variable, de forma global se estima que en Europa es del 1% y en Estados Unidos del 1,5%.

Desde 1996 el empleo de potentes fármacos antirretrovirales de gran actividad (TARV) ha mejorado el pronóstico de la infección por VIH lo que ha permitido considerar el trasplante de riñón como una alternativa de tratamiento en los pacientes con insuficiencia renal crónica.^{1,2}

Un tercio de los pacientes con infección por VIH pueden presentar enfermedad renal relacionada al VIH o por enfermedades no relacionadas al VIH como nefroangioesclerosis, diabetes, enfermedad poliquística, infección por hepatitis B, C o por el consumo de heroína.

La nefropatía asociada a VIH es la causa más frecuente de IRC en los pacientes con infección VIH³, se han descrito tres tipos de nefropatía relacionada con la infección por el VIH: la nefropatía asociada al VIH, las glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos y las Microangiopatías trombóticas⁴.

El TARV, ha mejorado la sobrevida y morbilidad de los pacientes VIH positivos en diálisis pero no es comparable a los pacientes que no requieren diálisis.⁵ El pronóstico de los pacientes con VIH (+) con terapia de sustitución renal depende más del estado de la infección por VIH que de la naturaleza de la enfermedad renal.

Abbott et al⁶, reportó un estudio de cohortes retrospectivo incluyendo receptores de trasplante renal con donante cadáver en Estados Unidos en el período 1996-2001. Se estudiaron 27.851 pacientes con serología válida para el VIH el 0,2% presentaban serología VIH positiva (47 pacientes). La sobrevida a 3 años de los pacientes y del injerto en los infectados por el VIH fue mejor a la de los no infectados (95,7 y 87,2%, respectivamente), esta diferencia no fue significativa estadísticamente. Se ha reportado recientemente sobrevida de más de 13 años de paciente trasplantada renal con VIH positivo.⁷

No existe evidencia de que los pacientes VIH positivos tengan un mayor riesgo de presentar infecciones oportunistas o tumores posteriores al trasplante renal, por lo tanto se deben seguir las mismas pautas de profilaxis utilizadas en el paciente sin infección por el VIH^{8,9}

Criterios de selección⁶:

Además de los criterios generales para los receptores de trasplante renal, se debe considerar los siguientes aspectos:

- Recuento de linfocitos CD4 >200 cél/μL durante más de 6 meses
- Carga viral del VIH indetectable (< 50 copias/ml) en 2 muestras consecutivas durante el período de 3 meses pretrasplante.
- Tratamiento antirretroviral (en caso de estar indicado)
- Adherencia > 95% a tratamiento antirretroviral altamente activa (TARV) > 6 meses

- No haber presentado previamente enfermedades definitivas de SIDA por mayor riesgo de reactivación. Se consideran excepciones: candidiasis esofágica, TBC y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, son infecciones oportunistas que se pueden tratar y prevenir¹⁰.

Criterios generales y en relación con la conducta de riesgo

- Abstinencia de drogas (heroína y cocaína) durante al menos 2 años
- No consumo de alcohol al menos 6 meses
- Evaluación psiquiátrica/psicológica favorable
- Comprender la técnica y las obligaciones que requerida para un paciente trasplantado
- Contar con apoyo familiar y social
- Ausencia de embarazo

Criterios de exclusión¹¹

- Historia documentada de leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sarcoma de Kaposi extracutáneo
- - EBV y HHV8 - relacionado a linfoma y enfermedad de Castleman.
- CD4 < 200 cel/microlitros
- Falla virológica (Persistencia de carga viral VIH detectable a pesar de TARV)
- Falta de adherencia a terapia anti-retroviral
- Ausencia de opciones de terapia antirretroviral en casos de VIH multiresistente

Los donantes vivos se prefieren a los donantes cadáveres.

Evaluación Pre Trasplante

Además de la evaluación general:

- Evaluación oftalmológica debe excluir retinitis activa por CMV.
- Pesquisar infecciones genitales (cervicales) y/o anales por papiloma o herpes virus ya que se asocia a neoplasia intraepitelial y Ca in situ en los pacientes inmunosuprimidos por trasplante renal.
- Los pacientes con tratamiento anti-retroviral debe estar ajustada a la función renal y/o terapia de reemplazo de función renal. Tabla 1.

Vacunas:

Los receptores deben recibir las siguientes vacunas:

- Pneumococo
- Hemofilus Influenza B
- Meningococo
- Influenza
- Hepatitis A y B (los pacientes con HBsAg, HBcAb, negativos).

Protocolos Inmunosupresores¹²

Se ha reportado que el uso de los protocolos de inmunosupresión estándar utilizados actualmente en el trasplante de órgano sólido no aumenta la susceptibilidad de padecer infecciones oportunistas o neoplasias en el paciente infectado por el VIH, e incluso existen evidencias de lo contrario. La ciclosporina A, tacrolimus y micofenolato mofetil (MMF), incluso pueden mejorar el control de la replicación del VIH^{13,14}

Existe interacción entre los inhibidores de la calcineurina, micofenolato y la terapia retroviral. Se sugiere hacer un protocolo de cuatro semanas para determinar la dosis óptima de inmunosupresores.

El tratamiento inmunosupresor debe ser según los protocolos del centro respectivo, pero el receptor debe ser considerado de alto riesgo inmunológico.

Se debe evitar el uso de anticuerpos policlonales y OKT3 para inducción y tratamiento de rechazo.

Disfunción del Injerto

Se sugiere biopsiar las disfunciones primarias del injerto descartadas causas vasculares y/o obstructivas.

Se puede plantear un protocolo de biopsias 1 -3 y 12 meses.

Rechazo Agudo

Como posible causa del aumento de los rechazos agudo se propone un problema farmacodinámico secundario a la interacción entre los inmunosupresores y los antirretrovirales, y/o un síndrome de reconstitución.

Inmunológica frente al órgano trasplantado.

Se debe biopsiar los pacientes en que se sospecha rechazo agudo

Bolos de solumedrol son el tratamiento de elección

Considerar la nefrectomía del injerto después de más de dos rechazos agudos.

Profilaxis post trasplante

No existen evidencias de que el receptor de trasplante renal VIH (+) tenga un mayor riesgo de tener infecciones oportunistas o neoplasias posterior al trasplante renal que los pacientes no infectados con VIH, por lo tanto deben seguir las mismas pautas de profilaxis^{10, 16}

En los casos en que los CD4 caen bajo 50 cel/microlitros se debe utilizar profilaxis para *Mycobacterium avium* (Azitromicina 1 gr. Semanal).

Cotrimoxazol se debe mantener si los Cd4 están bajo 200 cel/microlitros.

Apoyo Psicológico¹⁵

En lo posible disponer de apoyo psicológico antes y después del trasplante renal, principalmente si el paciente tiene antecedentes de consumo de drogas. Se recomienda un período libre de consumo de drogas de 2 años para cocaína y heroína y de 6 meses para otros fármacos como marihuana y alcohol.

Coinfección por el VHB¹⁶

En caso de coinfección del VIH y del VHB se debe indicar un tratamiento para ambos virus en forma conjunta con esquemas de TARV con actividad frente a ambos virus*

Lamivudina (ITIAN) tiene actividad frente a ambos virus, pero en los pacientes coinfectados por el VIH es más frecuente la aparición de mutantes de resistencia en el VHB a lamivudina.

Tenofovir disoproxil fumarato TDF (ITIAN) tiene actividad tanto anti-VIH como anti-VHB, inhibe la replicación del VHB en presencia de mutaciones de resistencia a lamivudina.

Se debe monitorizar la fosfemia y función renal ya que se ha reportado síndrome de Fanconi asociado al uso de TDF⁸⁷.

Adefovir a dosis de 10 mg/día empleadas en el tratamiento del VHB no es activo frente al VIH.

Emtricitabina tiene actividad para el VIH, su administración no está indicada tras la aparición de fracaso virológico con lamivudina, presentan resistencias cruzadas⁸⁷

Coinfección por el VHC¹⁷

La coinfección por el VHC es frecuente en los pacientes VIH (+). Se desconoce si la evolución de estos pacientes con trasplante renal va a ser peor que en el paciente sin infección por el VIH, en todo caso se debe tener en cuenta todas las consideraciones aplicable a los receptores de trasplante renal VHC (+) como el mayor riesgo de progresión del daño hepático post trasplante. No existe experiencia suficiente del tratamiento con interferón y ribavirina en estos pacientes como para conocer su eficacia o su toxicidad.

Recomendaciones

- Los pacientes con VIH con IRC etapa 5 deben ser sometidos a trasplante si cumplen con los criterios de inclusión señalados en este documento.
- Se debe tener presente que la tasa de rechazo agudo son más altas en los pacientes VIH (+) que en los VIH (-).
- Los rechazos agudos que presentan los receptores VIH (+) tienen buena respuesta al tratamiento, similar a los pacientes no VIH.
- Se deben planificar el tratamiento inmunosupresor ya que existe interacción entre las drogas inmunosupresoras y antirretrovirales usados por estos pacientes.
- El uso de la pauta de inmunosupresores estándar utilizada en trasplante renal no aumenta la susceptibilidad de presentar infecciones oportunistas o neoplasias.
- La ciclosporina A, tacrolimus y micofenolato mofetil pueden mejorar el control de la replicación del VIH.
- Se debe seguir un estrecho control de los niveles plasmáticos de los inmunosupresores por la interacción con los retrovirales.
- Es posible realizar un buen control clínico, virológico e inmunológico de la infección por el VIH tras el trasplante renal con tratamiento antirretroviral.
- Los pacientes deben tener un grado adecuado de estabilidad social

Tabla 1. Ajuste de dosis de los Antirretrovirales en insuficiencia renal, hemodiálisis y diálisis peritoneal¹⁸

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	HD/DP
ITIAN		
Abacavir	No requiere ajuste de dosis Evitar en ERCA por falta de experiencia	Evitar en IRC avanzada por falta de experiencia
Didanosina Formulación clásica en comprimidos tamponados	<p>≥ 60 kg Cl ≥ 60: 200 mg b.i.d. o 400 mg q.d. Cl 30-59: 100 mg b.i.d. o 200 mg q.d. Cl 10-29: 150 mg q.d. Cl < 10: 100 mg q.d.</p>	HD/DP: los días de la HD, administrar post-HD/DP (no requiere suplemento)
Didanosina en cápsulas entéricas	<p>< 60 kg Cl ≥ 60: 125 mg b.i.d. o 250 mg q.d. Cl 30-59: 75 mg b.i.d. o 150 mg q.d. Cl 10-29: 100 mg q.d. Cl < 10: 75 mg q.d.</p> <p>≤ 60 kg Cl ≥ 60: 400 mg q.d. Cl 30-59: 200 mg q.d. Cl 10-29: 125 mg q.d. Cl < 10: 125 mg q.d.</p> <p>< 60 kg Cl > 60: 250 mg q.d. Cl 30-59: 125 mg q.d. Cl 10-29: 125 mg q.d. Cl < 10: no se recomienda</p>	<p>HD/DP: los días de la HD, administrar post-HD/DP (no requiere suplemento)</p> <p>HD/DP: los días de la HD, administrar post-HD/DP (no requiere suplemento)</p> <p>HD/DP: no se recomienda</p>
Emtricitabina	<p>Cl ≥ 50: 200 mg cada 24 h Cl 30-49: 200 mg cada 48 h Cl 15-29: 200 mg cada 72 h Cl < 15: 200 mg cada 96 h Truvada: no administrar a pacientes con Cl < 30 ml/min</p>	<p>HD: 200 mg cada 96 h (los días de la HD, administrar post-HD) Truvada: no administrar a pacientes en HD</p>
Estavudina	<p>> 60 kg Cl ≥ 50: 40 mg b.i.d. Cl 26-49: 20 mg b.i.d. Cl 10-25: 20 mg q.d. Cl < 10: 20 mg q.d.</p> <p>< 60 kg Cl ≥ 50: 30 mg b.i.d. Cl 26-49: 15 mg b.i.d. Cl 10-25: 15 mg q.d. Cl < 10: 15 mg q.d.</p>	<p>HD: 20 mg q.d. (los días de la HD, administrar post-HD)</p> <p>HD: 15 mg q.d. (los días de la HD, administrar post-HD)</p>
Lamivudina Nota: ajustes de dosis para la indicación de infección por el VIH	<p>Cl ≥ 50: 150 mg b.i.d. o 300 mg q.d. Cl 30-49: 150 mg q.d. Cl 15-29: 100 mg q.d. (primera dosis 150 mg) Cl 5-14: 50 mg q.d. (primera dosis 150 mg) Cl < 5: 25 mg q.d. (primera dosis 50 mg)</p>	HD: 25 mg q.d. (primera dosis 50 mg) (los días de la HD, administrar post-HD)
Zalcitabina	<p>Cl ≥ 40: 0,75 mg t.i.d. Cl 10-40: 0,75 mg b.i.d. Cl < 10: 0,75 mg q.d</p>	HD: 0,75 mg q.d. (los días de la HD, administrar post-HD)

Zidovudina	Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) CI 10-50: 250-300 mg cada 12 h CI < 10: 250-300 mg cada 24 h No administrar Combivir y Trizivir en pacientes con CI < 50 ml/min	HD/DP: no afecta la eliminación de zidovudina y aumenta la eliminación de GAZT
ITIAN		
Tenofovir disoproxil fumarato	CI ≥ 50: no requiere ajuste de dosis CI 30-49: 300 mg cada 48 h CI 10-29: 300 mg cada 72 a 96 h No hay recomendaciones disponibles para pacientes con CI < 10 sin HD	HD: habitualmente 300 mg una vez por semana, después de una de las sesiones (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4 h)
ITINN		
Efavirenz	No hay estudios específicos Probablemente no requiera ajuste de dosis	HD: datos escasos. De 2 pacientes en HD, en uno la farmacocinética de efavirenz no se alteró, mientras que en el otro la vida media fue 4 veces menor. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos DP: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente)
Nevirapina	No requiere ajuste de dosis en pacientes con CI > 20 ml/min	HD: se recomienda administrar una dosis adicional de 200 mg después de cada sesión de HD
IP		
Amprenavir	No requiere ajuste de dosis La solución oral de Agenerase debe evitarse en pacientes con alteración renal, por riesgo de acumulación de su excipiente polietilenglicol	
Atazanavir	No requiere ajuste de dosis	
Fosamprenavi	No requiere ajuste de dosis	
Indinavir	No hay datos específicos Probablemente no requiera ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si función hepática conservada (datos de un solo paciente)
Lopinavir	No requiere ajuste de dosis	HD/DP: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/DP
Nelfinavir	No hay datos específicos Probablemente no requiera ajuste de dosis IRI leve-moderada	HD: no es probable que se elimine significativamente a través de la HD. Datos de un paciente con insuficiencia hepática mostraron la ausencia de eliminación durante una sesión de HD de 4 h DP: no es probable que se elimine significativamente a través de la DP. En un paciente tratado con 1.250 mg cada 12 h, las concentraciones en el líquido de diálisis fueron inferiores al límite de detección
Ritonavir	No requiere ajuste de dosis	HD/DP: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/DP

Saquinavir (Invirasey Fortovase)	Insuficiencia renal leve-moderada: no requiere ajuste de dosis Insuficiencia renal grave: precaución por falta de experiencia	
Atazanavir Tipranavir	No requiere ajuste de dosis No hay datos específicos	
Inhibidores de la fusión Enfuvirtide	Cl > 35 ml/min: no requiere ajuste de dosis No hay datos para establecer una recomendación de dosis con Cl <35 ml/min	

* Con la formulación de Didanosina en comprimidos tamponados es importante que el paciente ingiera dos comprimidos de Didanosina en cada toma para asegurar un aporte suficiente de antiácido que impida la degradación del fármaco en el estómago.

ITIAN: análogos de nucleósidos; **ITIAN:** análogos de nucleótidos, **GAZT:** glucorónido, **Dezidovudina;** b.i.d.: dos veces al día; **IP:** inhibidores de la proteasa; **ITINN:** inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos;; **CH:** cirrosis hepática; **Cl:** aclaramiento de creatinina en ml/min; **HD:** hemodiálisis; **DP:** diálisis peritoneal; **q.d.:** una vez al día; **t.i.d.:** tres veces al día.

VACUNACIÓN PARA LOS CANDIDATOS Y RECEPTORES DE TRASPLANTE

- Se debe hacer todos los esfuerzos para asegurar que los candidatos a trasplante hayan completado las vacunas recomendadas previas al trasplante.
- Dado que la respuesta a la mayoría de las vacunas está disminuida cuando existe insuficiencia renal, se recomienda que los candidatos sean inmunizados precoz en el curso de la enfermedad.
- Se recomienda que se revise el estado de las vacunas en la primera visita clínica, que se diseñe una estrategia de vacunación en el tiempo y que el estado de las vacunas sea revisado una vez más, al momento que el paciente es listado para el trasplante.
- Se sugiere medir títulos de anticuerpos de hepatitis B a las 6 a 12 semanas de completado la vacunación de hepatitis B y luego anualmente. (idealmente previo al trasplante). Se sugiere revacunación si los títulos de anticuerpos caen bajo 10 mIU/ml.
- Se debe evitar administrar vacunas vivas posterior al trasplante.
- Se sugiere evitar la vacunación en los primeros 6 meses posterior al trasplante, excepto la vacuna de influenza. Se sugiere reanudar la vacunación una vez que los pacientes estén recibiendo una mínima dosis de inmunosupresión de mantención.
- Se recomienda administrar vacuna de influenza a todos los receptores de trasplante renal, quienes tengan al menos un mes de trasplante, previo al inicio de la influenza estacional, a pesar del estado de inmunosupresión.
- Miembros de la familia, contactos cercanos y personal de salud deben ser inmunizados con el programa completo y deben recibir la vacuna influenza inyectable anualmente.

Los pacientes sometidos a un trasplante presentan un riesgo mayor de presentar infecciones secundario a la inmunosupresión. La vacunación permite prevenir la aparición de estas complicaciones, disminuyendo la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Dado que la respuesta inmune frente a vacunas disminuye en pacientes inmunosuprimidos, lo ideal es realizar las inmunizaciones previas al trasplante y lo más precoz en la evolución de su enfermedad de base. De ser necesario, las vacunas inactivadas se pueden administrar posteriores

al trasplante y las evidencias disponibles sugieren que son seguras y no hay evidencias que puedan aumentar el riesgo de rechazo.

Dado que la respuesta insuficiente en la producción de anticuerpos postrasplante se debe principalmente a la terapia inmunosupresora, es razonable plantear que las vacunas sean administradas cuando los pacientes estén recibiendo dosis bajas de inmunosupresores. Por lo tanto, es probable que el momento adecuado para la vacunación sea posterior a los 6 a 12 meses si el paciente no ha recibido tratamiento por rechazo agudo. La vacuna anti influenza necesita ser administrada antes de la epidemia estacional, por lo que no es recomendable postergarla esperando una menor inmunosupresión (14). Por ser una vacuna inactivada, la principal consecuencia de administrarla antes, es que la inmunización no sea efectiva.

En la Tabla 1 y 2 se resume las vacunas recomendadas antes y después del trasplante para la población adulto y niño.

A pesar que existe datos limitados, existe consenso en evitar las vacunas vivas en pacientes inmunocomprometidos, pues el riesgo sobrepasaría su beneficio. La vacuna trivérica (sarampión, papera, rubéola) y varicela se debe administrar antes del trasplante. La vacuna influenza inhalada es a virus vivo y no debe ser administrada en los receptores de trasplante, miembros de la familia o personal de salud. Las vacunas contraindicadas posterior al trasplante se resumen en la Tabla 3.

Vacuna Anti Influenza

La infección por virus influenza en pacientes trasplantados de órgano sólido se relaciona con una mayor mortalidad y morbilidad. Según el órgano trasplantado existe una mayor incidencia de infección siendo mayor en trasplantados pulmonares. La infección por influenza estaría además relacionada con un mayor riesgo de rechazo celular. Por esto el principal foco debe estar en la prevención de la infección a través de la vacunación. La vacuna trivalente inactivada ha sido escasamente estudiada en este grupo de riesgo. Sin embargo, estudios realizados en 165 pacientes trasplantados renales versus pacientes sanos en los que se evaluó la seroprotección (títulos mayores o iguales a 1:40) y serorespuesta (aumento de títulos en 4 veces el basal), se observó que no hubo diferencias significativas en la serorespuesta entre ambos grupos a pesar de que la tendencia demostraba una menor serorespuesta en los pacientes trasplantados. Existen dos factores relevantes asociados al desarrollo de la serorespuesta; en primer lugar el nivel de seroprotección basal y en segundo lugar el uso o no de micofenolato en el esquema inmunosupresor. Por otro lado, la seroprotección fue igual o no inferior a lo obtenido en el grupo control sano. La administración de una dosis booster no logró mejorar los resultados de la serorespuesta a los tres meses y no se describieron efectos adversos relevantes ni deterioro de la función renal comparados al grupo control.

La recomendación en pacientes trasplantados renales es la vacunación anual contra virus influenza estacional con vacuna inactivada. [1, 2]

En trasplantados pulmonares existen escasos estudios de eficacia de la vacuna. Se ha demostrado una relación entre la menor serorespuesta y el uso de micofenolato. A pesar de no disponer de estudios de eficacia la recomendación actual es la vacunación anual con vacuna inactivada. [3, 4]

En trasplantados hepáticos se ha demostrado un aumento significativo de los títulos de anticuerpos antiinfluenza post vacunación pero de menor intensidad que en grupos de controles sanos. No se han descrito efectos adversos graves ni deterioro en la función hepática secundario a la vacuna. A pesar de no disponer de estudios de eficacia, la recomendación actual es la vacunación anual con vacuna inactivada.[5, 6]

Vacuna Anti Pneumococo

Actualmente se dispone de dos tipos de vacunas. La vacuna polisacárida, que contiene 23 serotipos y la vacuna conjugada que contiene 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) asociados a una proteína carrier. Teóricamente la vacuna conjugada permite inducir una respuesta T dependiente la que permite generar una respuesta de linfocitos B de memoria más eficiente, más prolongada y con anticuerpos que presentan mayor avidéz.

Los títulos de anticuerpos antineumococo disminuyen progresivamente por lo que se recomienda revacunar. En esta población existiría una disminución más rápida de los títulos por lo que probablemente se requiere de revacunación a los 3 años de la dosis anterior.

La infección por neumococo en pacientes trasplantados es de alto riesgo ya que presentan mayor probabilidad de presentar infección invasiva. El riesgo de una enfermedad invasiva en un paciente trasplantado renal es de alrededor de 1%/año o 28 infecciones 100.000/pac año, esto es 60 veces mayor que en la población general. [7] Por este motivo la indicación actual es la vacunación previo al trasplante y luego revacunar cada 3-5 años. En niños menores de 2 años deben recibir la vacuna conjugada según esquema vacunación establecida. Si no ha recibido vacuna antineumococo antes de los 2 años se recomienda entre 2-5 años recibir 1 dosis conjugada + 1 dosis polisacárida y en los mayores 5 años 1 dosis de polisacáridos cada 3 a 5 años.

En un estudio doble ciego aleatorio y controlado se evaluó la duración de la respuesta de anticuerpos a una dosis de la vacuna y además se realizó la comparación de la inmunogenicidad de ambas vacunas en pacientes trasplantados renales durante 3 años de seguimiento. Se incluyeron 60 pacientes entre 3 meses y 3 años post trasplante, con función renal estable y adecuada inmunosupresión. Los pacientes fueron distintos al azar para recibir una dosis de la vacuna conjugada o la vacuna polisacárida. Se evaluó la respuesta de anticuerpos basal, 8 meses después de la vacunación y a los tres años post vacunación. A los 3 años, la mayoría de los pacientes se encontraba en tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina y con micofenolato.

Se definió como serorespuesta la presencia de títulos mayor o igual a 0,35 µg/ml por serotipo o al aumento en 2 veces el título basal de anticuerpos. Los promedios de los títulos de anticuerpos aumentaron significativamente a las 8 semanas post vacunación. No existen diferencias significativas en la respuesta a las 8 semanas post vacunación entre ambas vacunas. Los promedios de los títulos de anticuerpos disminuyeron significativamente a los 3 años post vacunación para todos los serotipos evaluados excepto uno. Sin embargo a los tres años los títulos fueron significativamente mayores que los títulos pre vacunación excepto en un serotipo. [8]

Vacuna anti Hepatitis B

La vacuna anti hepatitis B es una vacuna de origen recombinante que contiene el antígeno de superficie viral. La respuesta a la vacuna sólo produce anticuerpos anti antígeno de superficie lo que permite diferenciarlo de una infección natural. Se administra intramuscular en tres dosis de 20µg cada una a 0, 1 y 6 meses. Títulos de anticuerpos de 10 mUI/ml o más son considerados seroprotectores. En inmunocomprometidos se ha planteado que los niveles de seroprotección deberían estar sobre 100 mUI/ml. A los 7 meses después de la primera dosis se logra obtener un 85 a 100% de seroconversión en individuos sanos. En adultos mayores de 59 años esta respuesta serológica disminuye a alrededor de un 63%. [9]

En grupos con comorbilidad como los pacientes en hemodiálisis la respuesta inmunológica a la vacuna se relaciona con la etapa de la insuficiencia renal. La respuesta serológica es mejor en pacientes con insuficiencia renal prediálisis que en aquellos que ya están en diálisis. [10] El

efecto de la edad sobre la respuesta serológica también ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal crónica y se ha planteado que en pacientes mayores de 60, incluso en pacientes mayores de 50 años con insuficiencia renal terminal, la respuesta a la vacuna es peor. [11]

Existen escasos estudios clínicos que demuestren la eficacia de la vacuna en la prevención de la infección por virus hepatitis B realizados en pacientes trasplantados renales. La recomendación en pacientes que son seronegativos y están siendo evaluados para trasplante es que deben ser vacunados. Incluso los pacientes debieran ser vacunados en estadios tempranos de la insuficiencia renal para lograr una mejor sero respuesta, una respuesta de memoria más eficiente y de mayor duración. En pacientes con insuficiencia renal terminal se han probado esquemas con el doble de la dosis, esquemas con mayor número de dosis y esquemas con dosis de refuerzo en los que no se logra una respuesta serológica adecuada. Se debe mencionar que aún no existe consenso respecto al esquema de vacunación a utilizar. Además se recomienda monitorizar los niveles de anticuerpos para indicar la dosis de refuerzo.

Vacuna Varicela Zoster

Esta es una vacuna compuesta por virus vivo atenuado, por lo que estaría contraindicada en pacientes inmunosuprimidos como los pacientes trasplantados. A pesar de que no existen estudios clínicos específicos en este grupo de riesgo, existen estudios aleatorios doble ciego placebo controlado en adultos mayores de 60 años que fueron vacunados. Se demostró que existía una menor morbilidad por esta causa y menor incidencia de neuralgia postherpética. [12] Por este motivo la vacunación sólo estaría indicada en etapas pretrasplantes en adultos inmunocompetentes. [12]. En niños que no han presentado varicela o con títulos de anticuerpos negativos deben ser vacunados antes del trasplante. En menor de 13 años primera dosis después del año y luego a los 4 a 6 años, en los mayores de 13 años una dosis inicial y una segunda dosis 2 a 3 meses después.

Vacuna antitetánica

Esta compuesta por el toxoide tetánico. En Chile comenzó a aplicarse en el año 1975. Por este motivo, todos los pacientes que nacieron previo a esta fecha no están protegidos y deben vacunarse con el esquema completo, idealmente previo al trasplante. Es decir, tres dosis a 0,1 y 6 meses, luego se deben aplicar refuerzos cada 10 años.

Tabla 1. Recomendación vacuna para candidatos y trasplantados pediátricos (13)

Vacuna	Inactivado/vivo atenuado (I/VA)	Antes del tx/grado recomendación	Después del tx/grado recomendación	Monitoreo títulos
Influenza inyectable	I	SI/A	SI/A	NO
Hepatitis B	I	SI/A	SI ^b /B	SI
Hepatitis A	I	SI/A	SI/A	SI
Pertussis	I	SI/A	SI/A	NO
Difteria	I	SI/A	SI/A	NO
Tétanos	I	SI/A	SI/A	NO
Polio inactivado	I	SI/A	SI/A	NO
H Influenza	I	SI/A	SI/A	NO
S pneumoniae (conjugada y polisacárida) ^a	I/I	SI/A	SI/A	NO
N Meningitide ^c	I	SI/A	SI/A	NO
Rabia ^d	I	SI/A	SI/B	NO
Varicela	VA	SI/A	NO/D	SI
Sarampión	VA	SI/A	NO/D	SI
Papera	VA	SI/A	NO/D	SI
Rubéola	VA	SI/A	NO/D	SI
BCG	VA	SI/A	NO/D	NO

a y b ver texto; c en pacientes de alto riesgo; d no de rutina, solo exposición

Tabla 2. Recomendación vacuna para candidatos y trasplantados adultos (13)

Vacuna	Inactivado/vivo atenuado (I/VA)	Antes del tx/grado recomendación	Después del tx/grado recomendación	Monitoreo títulos
Influenza inyectable	I	SI/A	SI/A	NO
Hepatitis B	I	SI/A	SI ^b /B	SI
Hepatitis A	I	SI/A	SI/A	SI
Tétanos	I	SI/A	SI/B	NO
Polio inactivado	I	SI/A	SI/B	NO
H Influenza	I	SI/A	SI/A	NO
S pneumoniae (polisacárida) ^a	I	SI/A	SI/A	NO
N Meningitide ^c	I	SI/A	SI/B	NO
Rabia ^d	I	SI/A	SI/B	NO
Varicela	VA	SI/A	NO/D	SI

a y b ver texto; c en pacientes de alto riesgo; d no de rutina, solo exposición

Tabla 3. Vacunas contraindicada posterior al trasplante (14)

Varicela zoster
BCG
Viruela
Influenza intranasal
Tifoidea oral viva
Sarampión (excepto en brotes)
Paperas
Rubéola
Polio oral
Vacuna encefalitis japonesa B viva
Fiebre amarilla
V. cholerae vivo atenuado

ESTUDIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD PRE Y POSTRASPLANTE RENAL

CONSIDERACIONES GENERALES:

En Chile según lo establece la Ley N° 19.451 y su reglamento, los trasplantes de órganos pueden ser realizados con donante vivo o cadáver, existiendo un registro nacional de receptores de órganos que lleva el Instituto de Salud Pública (ISP) y que se constituye con la información entregada por los centros de trasplante. Los principios para la asignación de riñones de donantes cadavéricos están establecidos en ese reglamento y son complementados por los siguientes documentos:

- Circular 1709 de 2000, Minsal (en vías de ser modificada)
- Protocolo de Asignación de riñones para trasplante renal con donante cadáver-2008: documento de consenso de ISP, centros de trasplantes, Corporación del Trasplante.
- Acta reunión Comisión Integrada de Trasplante Renal de Mayo 2008: Donantes con criterio expandido.

A nivel nacional existen 2 laboratorios de histocompatibilidad que realizan estudios de pacientes y donantes para trasplante renal, en el ISP y en Valdivia (Hospital Regional-Universidad Austral), y la información de ambos laboratorios es incorporada al registro nacional de trasplante y considerada en la selección de receptores de donantes cadavéricos.

Las principales barreras inmunológicas en el trasplante renal son el grupo sanguíneo ABO y los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA en el hombre). La presencia en el receptor de anticuerpos preformados y de alto título contra antígenos HLA presentes en el donante, son causa de rechazo hiperagudo, que lleva a la pérdida del injerto, por lo cual el laboratorio tiene como uno de sus objetivos pesquisar estas incompatibilidades previo al trasplante. La presencia de anticuerpos anti HLA pre y post trasplante, es un indicador de riesgo a corto y largo plazo de la pérdida del injerto, principalmente si son anticuerpos específicos contra el donante. Existe consenso en que 0-1 incompatibilidad o mismatch HLA entre donante y receptor tiene mejor sobrevida del injerto que cuando existen 5-6 incompatibilidades.

OBJETIVO:

Establecer los exámenes de histocompatibilidad y su frecuencia, que deben ser realizados en receptores y donantes de trasplante renal con donante vivo y cadáver, pre y post trasplante.

GRUPO ABO

La determinación de grupo sanguíneo ABO debe ser realizada en banco de sangre previo al inicio del estudio de histocompatibilidad, y copia de éste debe ser enviada al ISP con la primera solicitud de examen. Incompatibilidad de grupo sanguíneo entre donante y receptor contra-indica el estudio de histocompatibilidad, mientras no se cuente con protocolos de tratamiento (desensibilización) y estudios adecuados que hagan factible el trasplante en esas condiciones.

Cada centro de trasplante debe confirmar el grupo sanguíneo del donante previo al trasplante, o al menos debe verificar el grupo sanguíneo con el documento del banco de sangre, dejando registro de ello. (1, 2)

TIPIFICACIÓN HLA

Una mejor sobrevida del injerto se ha asociado a buena compatibilidad HLA donante-receptor y una buena compatibilidad presentaría menos riesgo de sensibilización frente a pérdida del injerto, lo que es importante principalmente en niños, para poder acceder a un retrasplante.

Tipificación HLA-A, B, DR debe ser realizada al receptor y al donante vivo y cadáver. La tipificación HLA-DR debe ser realizada con técnicas de biología molecular y se recomienda la misma metodología para tipificación HLA-A, B aunque es aceptable la tipificación serológica (4).

Cuando sea posible, se debe elegir entre los potenciales donantes vivos aquel con mejor compatibilidad. De estar disponible y de ser requerido, se deben tipificar otros familiares (padre/madre) para aclarar los genotipos de receptor y potencial donante vivo relacionado (4).

La compatibilidad HLA son los antígenos compartidos entre donante y receptor y la incompatibilidad HLA (o mismatch) son los antígenos presentes en el donante y ausentes en el receptor. El máximo de compatibilidad para HLA-A, B, DR son 6 antígenos (2 del locus A, del locus B y 2 del locus DR), lo que corresponde a 0 incompatibilidad HLA-A, B, DR; por otra parte, la mayor incompatibilidad son también 6 antígenos. Sin embargo, en situaciones donde existen antígenos no identificados en el donante, la compatibilidad y la incompatibilidad no son el inverso el uno del otro.

La incompatibilidad (mismatch) HLA es uno de los factores a los que se otorga puntaje en la asignación de riñones de donante cadáver, a menor incompatibilidad mayor puntaje.

La tipificación HLA-DQ se realiza al donante cadáver, en forma retrospectiva, si el paciente trasplantado tiene anticuerpos a-DQ. En trasplante con donante vivo, si el receptor presenta anticuerpos a-DQ, el estudio HLA-DQ de receptor y donante se realiza pretrasplante.

En la situación de existir anticuerpos contra alelos de un antígeno que presenta el potencial donante vivo, en lo posible se debe realizar tipificación de mediana resolución, para definir si son anticuerpos donante específico.

CROSSMATCH

El Crossmatch (XM) o prueba cruzada pesquisa anticuerpos preformados en el suero del receptor, contra antígenos presentes en linfocitos del donante. Eventos sensibilizantes como trasplantes previos, transfusiones, embarazos e infecciones severas, pueden inducir el desarrollo de anticuerpos anti HLA clase I, II o ambos.

Los Linfocitos T (LT) expresan antígenos HLA clase I y Linfocitos B (LB) expresan antígenos HLA clase I y II y presentan con mayor frecuencia que LT, antígenos no HLA y autoantígenos, lo que debe ser considerado en la interpretación del XM (5).

Existen diferentes métodos para la realización del XM:

- a) Citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), que es el método clásico y que se puede aplicar con diferentes modificaciones que aumentan su sensibilidad (aumento de tiempos de incubación, lavados, con antiglobulina humana-AHG).
- b) Citometría de flujo, de mayor sensibilidad que el XM por CDC y requiere de equipo citómetro de flujo.

XM en trasplante con donante vivo

XM con LT-LB por CDC con AHG se realiza al inicio del estudio en pacientes de riesgo estándar. Pretrasplante se realiza XM con LT-LB por citometría de flujo, con al menos 2 sueros (inicial y pretrasplante), siendo aconsejable disponer de un tercer suero el cual debe ser enviado al laboratorio como seroteca. Es aconsejable que el tiempo entre la obtención de los sueros sea de 1 mes, aceptando el laboratorio un tiempo mínimo de 2 semanas entre cada muestra.

En pacientes de alto riesgo, pediátricos, retrasplantes, donante cónyuge hombre a mujer, hijos a madre, desensibilizados, se realiza un crossmatch LT-LB por citometría de flujo al inicio del estudio por su mayor sensibilidad.

El XM pre trasplante debe realizarse con un tiempo no mayor a 2 semanas previo al trasplante con donante vivo y con un tiempo no menor a 3 días de la fecha programada de trasplante. Estos tiempos minimizan el riesgo de un evento sensibilizante no informado entre el XM y el trasplante y por otra parte, permite la repetición del XM frente a resultados indeterminados. En situaciones donde el equipo médico tenga la certeza de que no ha ocurrido un evento sensibilizante, el tiempo entre el XM y el trasplante puede ser de hasta 3 semanas. Si ocurre un evento sensibilizante posterior al XM (y previo al trasplante), éste debe repetirse a las 2 semanas, postergándose el trasplante. (3)

XM en trasplante con donante cadáver

Se realiza XM con LT-LB por CDC con AHG a los pacientes seleccionados como potenciales receptores de un donante cadáver, que son aquellos con mayor puntaje y que son compatibles de grupo sanguíneo ABO, sin anticuerpos donante específico, sin incompatibilidades con trasplantes previos y que presentan un XM screening con linfocitos totales negativos (que se realiza en pacientes con 20 % de PRA o más). En trasplante con donante cadáver, se acepta que la antigüedad del último suero no debe ser mayor a 3 meses en pacientes no sensibilizados y no mayor a 45 días en sensibilizados (PRA > 10%). El médico tratante debe asegurarse que no existen eventos sensibilizantes en este período. Se prueban 2 a 4 sueros del receptor, seleccionándose aquellos con PRA más alto de los últimos 2 años y el último suero recibido en el laboratorio.

En pacientes sensibilizados de alto riesgo con PRA \geq 30% se realiza retrospectivamente XM por citometría de flujo con LT-LB, el cual deberá hacerse en forma prospectiva cuando las condiciones del laboratorio lo permitan.

Interpretación XM

Para el XM se requiere de viabilidad celular >90% de los linfocitos obtenidos de sangre periférica de donante vivo y de ganglio o bazo de donante cadáver, por lo cual deben cumplirse los requisitos para el Transporte de las Muestras (Formulario Solicitud de estudio de histocompatibilidad de donante cadáver).

Un XM CDC positivo es contraindicación al trasplante si la reactividad es por anticuerpos a-HLA. Debe descartarse que esta positividad sea causada por autoanticuerpos (no nocivos para el trasplante) o por anticuerpos no HLA, los cuales algunos implican mayor riesgo, pero no contraindican el trasplante (4). El suero debe ser tratado con dithiothreitol (DTT) cuando se ha identificado anticuerpos IgM no HLA que estén produciendo falsos XM positivos, sin embargo se debe tener presente que anticuerpos IgM a-HLA también son inactivados por este procedimiento.

El XM positivo sólo por citometría de flujo, en si no contraindica el trasplante, sin embargo debe disponerse y realizarse tratamiento preventivo de rechazo humoral y monitoreo cercano de anticuerpos anti HLA donante específicos por el reconocido mayor riesgo de rechazo humoral agudo (7). En el XM por citometría de flujo, los autoanticuerpos y anticuerpos no HLA pueden ser causa de resultados falsos positivos, principalmente con LB.

El XM debe ser interpretado en conjunto con la información de determinación de anticuerpos anti HLA y de sus especificidades realizadas previamente.

AutoXM

Se realiza cuando se sospecha la presencia de autoanticuerpos en XM falsos positivos, siendo más frecuente pero no exclusivo, en enfermedades autoinmunes. Estos autoanticuerpos son generalmente de clase IgM y se inactivan tratando el suero del receptor con DTT. Si el paciente tiene autoanticuerpos IgG o tiene auto y aloanticuerpos IgM, el suero debe ser absorbido con los propios linfocitos del receptor.

ANTICUERPOS ANTI HLA

Los principales eventos sensibilizantes que inducen el desarrollo de anticuerpos a-HLA son transfusiones, embarazos y trasplantes previos. El médico tratante debe indicar al laboratorio todos estos eventos para una adecuada interpretación de los exámenes.

Si existe un evento sensibilizante, se debe realizar estudio de anticuerpos a los 14 y 28 días post evento. (5)

Los diferentes métodos disponibles para determinación de anticuerpos anti HLA proporcionan diferente tipo de información por lo que se recomienda utilizar al menos dos de ellos (3); actualmente en el ISP se usa CDC c/AHG y Fluorometria por Luminex como técnica de fase sólida.

La determinación de PRA por CDC c/AHG con linfocitos totales, pesquisa anticuerpos anti HLA clase I (y también anticuerpos no HLA) y da valor (%) de PRA (panel reactive antibodies). Se utiliza un panel de células que debe ser representativo de los antígenos HLA de la población, lo que permite tener una aproximación de la frecuencia de potenciales donantes contra los cuales el paciente presentará reactividad en el XM. Por ejemplo si un paciente tiene un 45% de PRA, reaccionará con XM positivo con el 45% de los donantes cadavéricos. Sin embargo al usar linfocitos totales, no se pesquisan anticuerpos anti HLA clase II, que si son detectados por otros métodos.

La determinación de anticuerpos a-HLA screening por Luminex, informa de la presencia o ausencia de anticuerpos IgG a-HLA clase I y/o II, sin dar valor de % PRA.

Actualmente el estudio de anticuerpos anti HLA no sólo debe indicar si el paciente tiene o no anticuerpos, sino que debe determinar las especificidades de dichos anticuerpos, lo que se realiza por diferentes métodos, en el ISP se utiliza Luminex. La determinación de especificidad de anticuerpos HLA con antígenos únicos (clase I o II) por Luminex permite la identificación de la especificidad de los anticuerpos IgG pesquisados en el screening. No da valor de %PRA, pero se puede obtener un PRA virtual (vPRA) al comparar las especificidades identificadas con los antígenos HLA de donantes cadavéricos de la población chilena, al ingresar los datos en el sistema desarrollado por Eurotransplant Reference Laboratory y facilitado al ISP (<http://www.etrl.org>).

La calidad de la muestra es importante en la determinación de los anticuerpos, por lo que el transporte y almacenamiento debe cumplir con los requisitos establecidos (Formulario solicitud estudio histocompatibilidad, Formulario seroteca) (9)

Al inicio de estudio para trasplante con donante vivo o cadáver, se realiza determinación de anticuerpos linfocitotóxicos (PRA por CDC c/AHG) y pesquisa de anticuerpos a-HLA clase I y II screening por Luminex.

En trasplante con donante vivo, se sugiere repetir esta determinación a los tres meses, si en ese período el paciente no se ha trasplantado.

En trasplante con donante cadáver, si al ingreso a programa no se pesquisan anticuerpos anti HLA, se repite la determinación al mes siguiente y posteriormente cada 4 meses mientras se mantenga negativo para clase I y II. Anualmente se realiza una determinación de anticuerpos por CDC con AHG.

Si el paciente está sensibilizado, la determinación de especificidad se realiza por Luminex con antígenos individuales clase I y/o II, 1 vez al año.

Para obtener el % de PRA que se incorpora en el programa de asignación de puntaje para trasplante con donante cadáver, se usará el cálculo de vPRA por comparación con donantes cadáveres chilenos. Si el PRA obtenido por CDC con AHG es mayor, se considera este como PRA máximo.

Todas las especificidades identificadas son consideradas para la exclusión de un donante cadavérico, además de las incompatibilidades en trasplantes previos fracasados, aunque no se haya demostrado la presencia de dichos anticuerpos (incompatibilidades no aceptables)

POST TRASPLANTE:

Se recomienda hacer seguimiento post trasplante de los anticuerpos a-HLA con el objeto de pesquisar e identificar anticuerpos de novo y evaluar la evolución de anticuerpos preexistentes si fuera el caso (6).

La frecuencia de estos estudios depende de la clasificación de riesgo inmunológico del receptor, de su evolución y de la disponibilidad de laboratorio. (8)

Riesgo estándar: Pacientes no sensibilizados y XM CDC LT-LB negativo con suero pretrasplante e históricos. En trasplante donante vivo, además debe tener un XM por citometría de flujo negativo actual e histórico.

Se considera como paciente no sensibilizado aquel que tiene $PRA \leq 10\%$ por CDC c/AHG y Luminex screening negativo en al menos 2 determinaciones.

Seguimiento con determinación de anticuerpos HLA screening Luminex a los 12 meses post trasplante y después 1 vez al año. Si se positiviza se realiza determinación de especificidad con antígenos individuales clase I y/o II.

Riesgo intermedio: Pacientes con XM por citometría de flujo histórico positivo y pretrasplante negativo Se agrega a este concepto clásico, el de anticuerpos donante específico positivo y XM por citometría de flujo negativo, ya que se trataría de anticuerpos de muy bajo título. Esta última situación puede ser más frecuente en trasplantes con donante vivo, ya que regularmente esos antígenos son considerados incompatibilidades no aceptables para pacientes en programa donante cadáver.

Riesgo alto: Pacientes con XM por citometría de flujo positivo con suero pretrasplante, pacientes con XM por CDC-AHG positivo histórico y los pacientes sometidos a desensibilización. En trasplante con donante cadáver, los pacientes que presentan XM positivo con sueros históricos son excluidos de la selección final.

Seguimiento en pacientes de riesgo intermedio y alto:

Si el XM por citometría de flujo es positivo en suero pretrasplante, el seguimiento sugerido para las primeras determinaciones post trasplante es con XM con determinación de MESF (MESF= molecules of equivalent soluble fluorochrome), lo que está supeditado a la existencia de células congeladas en el caso del donante cadavérico. Paralelamente se determinan anticuerpos por Luminex con registro de MFI para los anticuerpos donante específicos y es la técnica de elección para seguimiento posterior.

Estas determinaciones se realizan en períodos que deben ser consensuados entre el laboratorio y los centros de trasplante y cuyo detalle se especificará en el formulario de solicitud de examen del ISP. El seguimiento más estrecho debe realizarse en los primeros 3 meses post trasplante y la frecuencia deseable propuesta, sujeta a la factibilidad del laboratorio, es en los días 7, 15 o 30 y 60, a los 3 y 12 meses y luego anualmente.

Pacientes sensibilizados con PRA máximo ≥ 30 , retrasplantes y niños son de mayor riesgo, por lo que se sugiere realizar seguimiento de anticuerpos post trasplante a los 7 días, 3 meses y 1 año post trasplante, posteriormente 1 vez al año.

En todos los pacientes, independientemente de su clasificación de riesgo, debe realizarse estudio de anticuerpos en las situaciones de sospecha de rechazo humoral agudo (RHA), se recomienda estudio de pesquisa de anticuerpos por Luminex screening con determinación de especificidad si corresponde y/o XM por citometría de flujo si fuera factible. En lo posible se debe obtener la muestra (sangre sin anticoagulante) previo al inicio de tratamiento anti rechazo.

Muchas de las drogas inmunosupresoras y gammaglobulina, interfieren con los métodos celulares (XM) y de fase sólida de determinación de anticuerpos, por lo que es fundamental que el centro de trasplante informe al laboratorio del tratamiento que está recibiendo y que ha recibido el paciente. El laboratorio dispone de formularios de solicitud de exámenes para seguimiento post trasplante y de estudio de anticuerpos en rechazo.

En situaciones de minimización de inmunosupresión se sugiere la determinación de anticuerpos previa al cambio y seguimiento de anticuerpos. En casos de trasplantectomía debe realizarse estudio de anticuerpos y dichos sueros deben ser guardados para eventuales estudios de retrasplante del paciente (15 a 21 días post nefrectomía).

RELACIÓN ENTRE CENTROS DE TRASPLANTE Y LABORATORIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Se debe mantener una estrecha comunicación entre los centros de trasplantes y el laboratorio de histocompatibilidad, a través de profesionales identificados, para que el laboratorio pueda disponer de la información de eventos sensibilizantes, tratamiento inmunosupresor, etc. que le permitan la mejor interpretación técnica de las determinaciones del laboratorio (10).

El laboratorio debe tener formularios de solicitud de exámenes e indicaciones para la correcta obtención de las muestras y su transporte, las que deben cumplir con los requisitos especificados. El laboratorio debe implementar un sistema que asegure la calidad y competencia en las determinaciones que realiza (11).

Se debe propiciar el trabajo conjunto de los centros de trasplantes y laboratorio, que permitan definir y actualizar periódicamente las determinaciones a utilizar, frecuencia, criterios y determinar niveles de decisión clínica.

GLOSARIO

- PRA** : Panel reactive antibodies (anticuerpos reactivos con panel)
- vPRA** : PRA virtual. PRA calculado confrontando las especificidades con la tipificación de donantes cadavéricos.
- LT** : Linfocitos T
- LB** : Linfocitos B
- XM** : Crossmatch o prueba cruzada
- CDC** : Citotoxicidad dependiente de complemento
- AHG** : globulina anti humana. Se utiliza en XM, aumentando su sensibilidad en relación al XM clásico.
- DTT** : dithiothreitol. Agente reductor de puentes disulfuros. Permite identificar anticuerpos IgM de IgG, los primeros son reducidos por DTT.
- Mismatch** : incompatibilidad HLA. Antigenos HLA presentes en el donante y ausentes en el receptor
- MESF** : molecules of equivalent soluble fluorochrome. Es una medida de la fuerza de los anticuerpos.
- MFI** : Median fluorescence intensity. Es una unidad de expresión utilizada en determinaciones por Luminex.
- Luminex** : Metodología referida a Luminex's xMAP que utiliza la combinación de citometría de flujo, microesferas, lasers, procesamiento de señales digitales que permite la determinación en el campo de trasplantes, de anticuerpos y antígenos HLA.

INMUNOSUPRESIÓN EN TRASPLANTE RENAL

INTRODUCCIÓN

La inmunosupresión es fundamental para el éxito del Trasplante Renal (TR) y esto es particularmente importante durante el período post trasplante inmediato, donde hay una mayor incidencia de Rechazo Agudo (RA), el cual constituye uno de los factores más importantes de pérdida del injerto. En el período más tardío se va produciendo una cierta adaptación del receptor al injerto, observándose una menor incidencia de RA. Por esta razón, es en el primer período del trasplante cuando es necesario utilizar mayores niveles de inmunosupresión lo cual implica dosis más altas y/o mayor número de drogas inmunosupresoras o el uso asociado de drogas de inducción (anticuerpos mono o policlonales).

Los efectos adversos comunes de la drogas inmunosupresoras incluyen el mayor riesgo de neoplasias y de infecciones especialmente oportunistas. Además todos los inmunosupresores tienen efectos adversos específicos y dosis dependientes.

La mayoría de los regímenes inmunosupresores actuales consideran la asociación de varias drogas inmunosupresoras con el objetivo de reducir los efectos adversos, manteniendo o potenciando (sinergismo) la eficacia de cada una por separado.

Recientemente los regímenes inmunosupresores están intentando además mejorar la función del injerto a largo plazo con más o menos éxito, ya que es bien reconocido que algunas drogas (inhibidores de la calcineurina) son excelentes en el control del rechazo agudo celular pero a largo plazo participan directamente en el desarrollo de un cuadro multifactorial conocido genéricamente como Nefropatía Crónica del Injerto (en inglés CAN), este junto con la muerte del receptor por enfermedades cardiovasculares constituyen las principales causas de pérdida del injerto en el largo plazo.

Como concepto final de esta introducción, la terapia inmunosupresora debiera ser individualizada de acuerdo a las características del receptor y del donante para lo cual es necesario considerar los siguientes factores:

Características del receptor: Edad, sexo, causa de IRC, enfermedades concomitantes, número de trasplantes, grado de sensibilización (PRA), compatibilidad HLA, presencia de infecciones, crossmatch por citometría de flujo y/o la presencia de anticuerpos donante específico.

Características del donante: Origen de injerto (donante vivo o cadáver), edad del donante, características del donante (estándar o con criterio expandido), condición hemodinámica previa a la extracción (por ejemplo, uso de dosis altas de drogas vasoactivas) y tiempo de isquemia fría.

Evolución clínica del trasplante en su fase inicial: Función retardada del Injerto (necesidad de diálisis durante la primera semana post-trasplante), necrosis tubular aguda severa, rechazo agudo celular o humoral y grado de severidad.

Evolución a largo plazo: Problemas en el receptor como desarrollo de algún tipo de cáncer, disfunción crónica del injerto, nefrotoxicidad de drogas IS, enfermedad cardiovascular, infecciones crónicas que influirán en la sobrevida del injerto.

Costos del tratamiento

Individualización de la inmunosupresión: Ésta debería ajustarse a los riesgos de cada paciente en términos de rechazo v/s el perfil de efectos adversos de las drogas inmunosupresoras

y su presentación en el paciente individual. Retiro o sustitución de una droga por otra es la conducta lógica si el beneficio sobrepasa los riesgos (síntomas o efectos adversos v/s rechazo).

La inmunosupresión en el trasplante considera la terapias de inducción con mono o policlo-nales al momento o en los primeros días del trasplante y la terapia de mantención que incluye diferentes asociaciones de drogas (anticalcineurínicos, antiproliferativos, esteroides) que se inician en el post trasplante inmediato o secuencialmente según se trate de anticalcineurínicos (ciclosporina microemulsión o tacrolimus) o Mtor i (sirolimus o everolimus) en pacientes que presenten retardo de la función renal .

Terapias de inducción:

Recomendaciones generales

1. Se recomienda iniciar la terapia de inducción peri-trasplante (antes, durante o inmediatamente después del trasplante) cuando este indicada (1 A).
2. Se recomienda terapias con agentes biológicos pre trasplante (1 A).
3. Se recomienda para pacientes de bajo riesgo de rechazo (bajo riesgo inmunológico) terapia inducción con Anti RIL2 (basiliximab o daclizumab) (1 B), en situaciones especiales como por ejemplo, diabéticos, pacientes >55 años para reducir CNI, niños <18 años, donantes vivo no relacionado y en donante con criterio expandido.
4. Se recomienda para pacientes con alto riesgo de rechazo (alto riesgo inmunológico y alto riesgo nefrológico) agentes depletantes de linfocitos más que Anti R IL2 (2 B).

El propósito de la terapia de inducción es:

Depletar o modular la respuesta de células T al momento de la presentación antigénica, las terapias orales pueden no producir efecto inmediato sobre la respuesta inmune en ese momento.

Permitir la introducción retrasada de anticalcineurínicos (CNI) y la reducción de estos y otros inmunosupresores (CNI, esteroides).

Los agentes depletantes disponibles son basiliximab o daclizumab (Anti RIL2), timoglobulina (gemzyme y fresenius), anti CD3 (no disponible en Chile actualmente), alemtuzumab (anti CD 52) y belatacept (anti CTL4 IG).

Factores de riesgo para rechazo agudo:

- Missmatch (GR A)
- Receptores jóvenes (B)
- Donante añoso (B)
- PRA > 10 %(B)
- Retardo función renal (RFR) (B)
- Tiempo isquemia fría mayor de 24 hrs. (C)
- Incompatibilidad de grupo (B)
- Pacientes desensibilizados (A)

Razonamiento:

- Hay evidencia de alta y moderada calidad del beneficio de anti IL2R y anticuerpos depletantes de linfocitos en inducción comparados con placebo en pacientes con diferentes riesgos inmunológico y diferentes protocolos inmunosupresores de mantención: reduce incidencia de rechazo agudo, (rechazo clínico, rechazo documentado por biopsias) y pérdida de injertos (1, 2,3, 20, 21,23).
- Evaluación económica de anti IL2R demuestra menores costos y mejoría de la supervivencia de injertos (a 3 años) comparado con placebo (4 y 12)
- Hay evidencia de moderada calidad que demuestra que anticuerpos depletantes de linfocitos comparado con anti IL2R, reduce el riesgo de rechazo pero aumenta el riesgo de infecciones y neoplasias (2, 5).
- Hay evidencia de moderada calidad que demuestra que la terapia con anticuerpos depletantes de linfocitos v/s placebo reduce el riesgo de rechazo (15% v/s 25%) y la falla del injerto en pacientes de alto riesgo inmunológico (3, 6).
- La terapia de inducción con anticuerpos depletantes de linfocitos aumenta la incidencia de efectos adversos (6).
- El beneficio de la terapia depletante de linfocitos puede ser alcanzado con mínimas dosis (3 a 4 dosis) (23).
- En los pacientes mayores de 18 años con alto riesgo inmunológico, el beneficio de la terapia anticuerpos depletantes de linfocitos sobrepasa el riesgo (14,20).
- Los pacientes menores de 18 años con alto riesgo inmunológico por edad el tratamiento con anti IL2R parece ser el más indicado para ellos considerando mayores riesgos de la terapia de inducción con anticuerpos depletantes de linfocitos (24)
- La terapia de inducción con alemtuzumab ha mostrado ser efectiva en reducir incidencia de rechazo comparada con placebo, no hay a la fecha evidencias de beneficio superior de Alemtuzumab sobre anti IL2R y anticuerpos depletantes de linfocitos (7, 8, 9, 13,19).
- La terapia de inducción con anticuerpos depletantes de linfocito y anti IL2R reduce la incidencia de rechazo agudo, pero es aún controversial su beneficio en la supervivencia del injerto a largo plazo (5 y 10 años) (14, 15, 16, 22).
- Es muy complejo juzgar el beneficio de las diferentes terapias de inducción, en la supervivencia de los injertos a largo plazo, influenciado por múltiples variables y riesgos individuales que determinan estos resultados, sin embargo la reducción de rechazo agudo clínico y subclínico debería manifestarse en los resultados a largo plazo (16).
- Existe débil evidencia del beneficio de anticuerpos depletantes de linfocitos en disminuir el retardo de función renal. (5,13,15).

Terapias de mantención:Inmunosupresores de mantención:

- Anticalcineurínicos: Tacrolimus y ciclosporina A microemulsión
- Antiproliferativos: azatioprina, micofenolato mofetil (MMF), micofenolato sódico (MFS).
- mTORI: Sirolimus y everolimus

- Esteroides: Prednisona, metilprednisolona
- Leflunomide

Recomendación:

1. Se recomienda iniciar la IS con terapia triasociada basada en anticalcineurínicos, antiproliferativo y esteroides (1B).
2. Tacrolimus o ciclosporina microemulsión (CNI) deben iniciarse día 1, siempre que no reciba anticuerpos depletantes de linfocitos o alemtzumab de inducción, en tal caso se puede secuenciar el inicio de CNI (2B).
3. La profilaxis del rechazo con anticalcineurínicos representa la mejor práctica hasta ahora (GR: 1a).
4. Micofenolato (MMF o MFS) es el antiproliferativo que reporta mejor perfil sobre incidencia de RA y sobrevida del injerto (a 3 años) (2B), sin embargo y ante la reciente controversia surgida en la literatura se recomienda su indicación en protocolos de minimización de CNI, toxicidad por CNI, mala tolerancia a CNI, alto riesgo inmunológico, retiro de esteroides y evidencia de rechazo humoral precoz (agudo) o tardío (crónico).
5. El retiro de esteroides puede ser indicado en pacientes de bajo riesgo inmunológico, diabéticos y niños que han recibido terapia de inducción (2B), la mantención de dosis bajas de esteroides es la terapia estándar más utilizada (1B).
6. Monitorización de niveles de anticalcineurínicos es mandatorio para evitar toxicidad renal y otras complicaciones (GR: 1 a).
7. La demostración de bioequivalencia en voluntarios sanos no es suficiente evidencia para tratar a los receptores con formulaciones genéricas de ciclosporina A o tacrolimus (droga de dosis crítica) ya que pueden haber potenciales diferencias en exposición, concentración de droga máxima, variabilidad y efectos de la alimentación (2 A).
8. En caso de utilizar mTORI en la fase inicial del trasplante se recomienda iniciarlo una vez que la función renal se recupere y la herida operatoria este cicatrizada (riesgo de RFR, complicaciones quirúrgicas) (1B).
9. La combinación de mTORI, MMF o MFS, esteroides de inicio e inducción con ILR2 debe ser evitada por alto grado de RA (1 B).
10. La combinación de mTORI y CNI en dosis habituales debe ser evitada en el post trasplante precoz por que se potencia la nefrotoxicidad (1 b).
11. La asociación de mTORI y CNI conduce a mayor toxicidad por CNI lo que obliga a reducir marcadamente las dosis de CNI (1B).
12. Debe monitorizarse niveles mTORI para evitar complicaciones por sobre dosis y mayor riesgo de rechazo por dosis subterapéuticas (1 a).
13. mTORI es la recomendación en los pacientes con antecedentes de cáncer o que presentan algún tipo de cáncer (1 b), especialmente Sarcoma de Kaposi (1A). Ha sido demostrado menor incidencia de cáncer en población de pacientes trasplantados convertidos a mTORI.
14. Minimización o retiro de anticalcineurínicos y conversión a mTORI por ahora se recomienda en casos de receptores de bajo riesgo inmunológico, que reciben donante con criterio expandido (2 C o D), toxicidad por anticalcineurínicos, alto riesgo de cáncer (2 b).

15. Los anticalcineurínicos son nefrotóxicos (1 a).
16. Todas las drogas inmunosupresoras tiene un perfil de efectos adversos que debe ser evaluado individualmente (1 a).

Propósito:

- Inmunosupresión mayor en primeros cuatro meses, período de mayor riesgo de rechazo, luego debe reducirse en pacientes estables (sin rechazo agudo) para menor toxicidad de drogas IS.
- Reducir a corto y largo plazo el riesgo de rechazo agudo celular y humoral.
- Reducir la tasa de infecciones bacterianas y oportunistas.
- Minimizar todas las drogas IS en pacientes con distintos riesgos tanto como sea posible, contra-balanceando con el riesgo de RA, para disminuir infecciones y la aparición de algunas neoplasias con alto grado de SIR (>3 de radio estandarizado de incidencia) Ver capítulo cáncer y trasplante renal.
- Retirar esteroides en pacientes de bajo riesgo, sin rechazo en últimos 6 meses para reducir efectos adversos de esteroides.
- Reducción de IS y cambio a mTORI en caso de aparecer cáncer o alto riesgo de desarrollar cáncer.
- Minimizar o retirar CNIs y cambio a mTORI en pacientes de bajo riesgo, receptores de donante con criterio expandido o con mayor riesgo de toxicidad renal por estos, si las condiciones clínicas lo permiten (sin rechazo en últimos 6 meses, sin proteinuria), para reducir toxicidad por anticalcineurínicos.

Razonamiento

La combinación de drogas obedece al intento de optimizar u obtener el efecto sinérgico de inmunosupresión con el menor % de efectos adversos de cada una de ellas.

Ambos anticalcineurínicos pueden ser usados para prevención efectiva de rechazos (1 a), meta-análisis han demostrado similares resultados en la sobrevida de injertos y pacientes (1 A) (2, 5,13), algunos análisis con tacrolimus han mostrado mejor profilaxis contra rechazos y mejoría de la función renal en el primer año (2,12).

Hay evidencia de moderada calidad que muestra que la introducción retardada de anticalcineurínicos no cambia (4) la ocurrencia de retardo en la función renal, sólo aumenta el riesgo de rechazo excepto si se utiliza depletors de linfocitos como terapia de inducción (1).

Con ambos anticalcineurínicos: Ciclosporina microemulsión y tacrolimus no hay clara evidencia de las diferencias que resultan relevantes para los pacientes y del equilibrio de perfil de efectos adversos de una y otra (NODAT, infecciones, pérdida de injertos, neoplasias) (2, 3, 6).

Minimización de tacrolimus asociado con micofenolato e inducción con anti IL2R ha mostrado mejores resultados con disminución de tasa de RA y sobrevida de injertos a 1 año (12).

En caso de efectos adversos específicos de uno u otro anticalcineurínico, puede hacerse conversión al otro (hirsutismo, alopecia, hiperplasia gingival, diabetes, poliomavirus) para reducir los efectos adversos (1 b), (16).

Comparado con placebo y azatioprina, micofenolato (mofetil micofenolato o micofenolato sódico) muestra fuerte evidencias de reducir la tasa de rechazo agudo (desde un 20 % a 40%

menos rechazo agudo con MMF o MFS, RR 0,62), menor pérdida de injertos (aprox. 25%, RR 0,76) asociado con ciclosporina microemulsión o tacrolimus, pero débil evidencia de mejorar la sobrevida a largo plazo comparable con azatioprina. MMF o MFS ha mostrado reducir las tasa de anticuerpos de novo post trasplante en asociación con CNI (tacrolimus y ciclosporina. (6,10,11,14. 36), y permitir la reducción de anticalcineurínicos (9), sin embargo ha aparecido evidencia que no demuestra beneficio en la sobrevida del injerto a largo plazo (5,7,8), lo que deberá ser cuidadosamente evaluado y dilucidado en el futuro (15). Existiendo actualmente un controversial planteamiento sobre su neto beneficio su recomendación queda ajustada al riesgo individual de cada paciente.

Tempranamente (2000) fue demostrado que MMF comparado con AZA reduce la pérdida de injertos independientemente de la incidencia de RA (11).

Asociación de tacrolimus con MMF reduce la tasa de rechazo clínico y subclínico (17) y aumenta la incidencia de poliomavirus 1 b (18) y CMV (19).

Retiro de esteroides desde un régimen de inmunosupresión de mantención está asociado con un mayor riesgo de rechazo agudo (21,22), pero no mayor pérdida de injertos a 1 y 5 años. Retiro de esteroides se asocia con menores efectos adversos cardiovasculares (aún con dosis 5 mg).

Evitando el uso de esteroides de mantención, especialmente cuando se han suspendidos en la primera semana del trasplante (20), reduce efectos adversos sin alterar la sobrevida del injerto. Retiro más tardío aunque disminuye el riesgo de RA los potenciales beneficios pueden ser menos prominentes especialmente cuando la suspensión de esteroides ocurre después de un prolongado tiempo de uso.

Hay evidencia en aumento que los esteroides pueden ser retirados de forma segura en pacientes de bajo riesgo después de 3-12 meses con terapia combinada con CNI, MPS o MMF y terapia de inducción con mono o policlonales. (20, 21 ,22).

Protocolos que consideran la asociación de mTORI, esteroides y MMF o MFS desde el inicio del trasplante e inducción con IL2R tiene mayor riesgo de rechazo agudo (12,28); si la inducción es con timoglobulina la incidencia de rechazo agudos es menor pero clínicamente relevante (23) y en ambos casos con un mayor perfil de efectos adversos (23), por otra parte la función renal en estos regímenes libres de CNI han mostrado mejorar GFR (23,27), sin embargo la mayor tasa de rechazo no logra ser compensada por el riesgo de la neurotoxicidad (23,12).

La combinación de mTORI y CNI agrava la nefrotoxicidad inducida por CNI. La dosis de CNI debe por lo tanto, ser substancialmente reducida cuando se asocian. Ambas drogas mTORI tienen perfil de efectos adversos casi idénticos y difieren en sus propiedades farmacocinéticas, sirolimus debe indicarse 4 hrs. después de CNI (ciclosporina) y en una dosis diaria; everolimus se indica en dos dosis diarias y junto con CNI (ciclosporina). La vida media es de 60 hrs. y 24 hrs. para sirolimus y everolimus respectivamente. La asociación de mtor i y CNI debe ser evitada particularmente en el primer período del trasplante (26) por su perfil de efectos adversos.

Han surgido recientes reportes que muestran en pacientes de riesgo inmunológico estándar una menor tasa de rechazo, con sobrevida de injertos y pacientes comparable a (97% /90 y 97% /93% respectivamente) a un régimen basado en CNI, sin embargo hubo abandono de la terapia en el 28% v/s 14,9% de los pacientes con sirolimus v/s CsA (23).

Ha sido reportado asociación de sirolimus y TAC en pacientes de alto riesgo inmunológico con resultados que muestran una baja tasa de rechazo (13,8%) y mejor función renal a 1 año (31) que los con sirolimus y Cya. El perfil de efectos adversos fue alto y motivo abandono en 43% de los pacientes.

Cuando se utiliza mTORi en terapia de mantención a largo plazo esta puede ser con conversión desde CNI a mTORi o minimización de CNI manteniendo dosis bajas de este asociado a mTORi.

La conversión a mtor i mejora función renal, con semejante sobrevivida de injertos y pacientes a largo plazo (30), sin significativo aumento de tasa de rechazo agudo (27,30) pero con un perfil de efectos adversos mayores (27,30) y desarrollo de proteinuria en alrededor del 30% de los pacientes (32).

Los predictores de exitosa conversión a mTORi desde un régimen de IS basado en CNI son función renal y proteinuria, por lo que se recomienda iniciarla con Cockcroft-Gault >40ml/min y proteína en orina < 500mg día (27), idealmente posterior a biopsia renal, y en ausencia de rechazo. El momento de la conversión es controversial y puede realizarse entre 6 y 12 meses.

mTORi tiene importantes efectos adversos a corto y largo plazo que limitan su uso y deben ser cercanamente monitorizados (12, 23, 24, 25, 27, 30, 33, 34, 35).

Hay estudios que muestran menor incidencia de tumores post conversión a Mtor i (27, 29, 30).

Perfil de efectos adversos de drogas inmunosupresoras

Efectos adversos	Esteroides	CsA	TAC	mTORi	MMF	AZA
Nuevo inicio de diabetes NODAT	+	+	++	+		
Dislipidemia	+	+		++		
Hipertensión	++	++	+			
Osteopenia	++	+	(+)			
Anemia y leucopenia				+	+	+
Retardo cicatrización de herida				+		
Diarrea, náuseas y vómitos			+		++	
Proteinuria				++		
Disminución de grado de filtración glomerular		+	+			

+=suave o moderado ++=moderado a severos (+)=posible

PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN PRIMARIA

Los pacientes se han separado según su riesgo individual en pacientes de riesgo inmunológico, riesgo nefrológico, riesgo estándar, donantes vivos idénticos y no idénticos y en situaciones especiales.

Las recomendaciones encontradas en estos protocolos están basadas en la evidencia actualmente disponible, (38,39) y la experiencia de la práctica clínica:

1. Pacientes trasplantado con riesgo estándar: donante y receptor óptimos
2. Pacientes trasplantado de alto riesgo nefrológico
3. Pacientes trasplantados de alto riesgo inmunológico
4. Trasplante renal donante vivo HLA no idénticos
5. Trasplante renal donante vivo HLA idénticos

6. Trasplante renal y páncreas (ver guía específica)
7. Cáncer en trasplante
8. No se ha abordado en estas guías el Trasplante ABO incompatible

Los protocolos de IS según el riesgo individual de cada paciente se encuentran en el siguiente anexo.

ANEXO

PROTOCOLOS DE TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS

Se sugieren los siguientes esquemas y ajustes de acuerdo a la práctica local de cada centro:

Protocolos de inmunosupresión primaria basados en el riesgo individual de cada paciente.

1. Riesgo estándar (donante y receptor óptimos)

Corresponde a:

Donante <60 años, sin criterio expandido	
Bajo riesgo de NTA:	No asistolia Creatinina (donante) < 1.5 mg/dl. Isquemia fría < 24 h.
Receptores con bajo riesgo inmunológico:	> 18 años 1er Trasplante P.R.A. histórico y pre trasplante <10% y /o screening negativo de anticuerpos con Luminex o citometria de flujo en al menos 2 determinaciones

I. Inducción : IL2R opcional.

II. Mantención : Esteroides

Antiproliferativos (AZA, MME, MFS)

Inhibidores de calcineurinas (ciclosporina A

microemulsión o tacrolimus).

Esteroides:

Metilprednisolona	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 500 mg intraoperatorio ▪ 500 mg día 1 ▪ 250 mg día 2 ▪ 125 mg día 3
Prednisona	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,5 mg /kg día 4 al 7, disminuir 5 mg cada semana llegando a los 15 mg /día al mes ▪ Día 7 -14 =30 mg ▪ Día 14-21 =25 mg ▪ Día 22-28 = 20 mg ▪ Día 28 al 2 mes =15 mg ▪ Prednisona 10 mg al mes 2 ▪ Prednisona 5 mg al mes 3

Eventual retiro de esteroides si no ha ocurrido rechazo al 3^{er} mes y hay buena tolerancia a MMF o MFS e inducción con IL2R.

Puede indicarse un esquema menos intenso y de retiro más rápido de esteroides: pre y post tx igual: el día 1 iniciar 1 mg/kg al día v/o, llegando a 10 mg al mes; 7,5 al 2^o mes y 5 mg al 3^{er} mes.

También existen protocolos de abandono de esteroides al 7^o día, especialmente en diabéticos tratados con tacrolimus y MMF o MFS.

Antiproliferativos

Azatioprina	100 -150mg pre-operatorio, luego 50 –100 mg cada 12 h, ajustar según conteo de blancos
Micofenolato Mofetil (MMF)	2 g pre-operatorio, luego1 g cada 12 h En caso de estar asociado a tacrolimus, reducir dosis a 1,5 g, y 1 g día 15 y 3er mes respectivamente Ajustar según efectos secundarios y recuento de blancos
Micofenolato Sódico (MFS)	1440 mg pre-operatorio, luego 720 mg cada12 h. En caso de estar asociado a tacrolimus reducir dosis a 1080 mg y 720 mg día 15 y 3 meses respectivamente. Ajustar según efectos secundarios y recuento de blancos

Anticalcineurínicos

Ciclosporina A microemulsión (CyA)	4-6 mg/kg/día v/o en 2 dosis y ajuste según niveles
Tacrolimus (FK 506)	0,10 mg/kg/día v/o en 2 dosis y ajuste según niveles. En el caso de diabéticos la dosis debe ser menores (0,08mg/kg/día).

Niveles de ciclosporina A aconsejables asociados con azatioprina y con MMF/MFS:

Con azatioprina	
nivel valle o C0	nivel C2
250 - 350 ng/ml: 1 ^o mes	1700ng/ml (AUC: 4500-5500)
200 - 250 ng/ml: 2 ^o y 3 ^o mes	1500-1300 ng/ml(AUC:4500)
180 - 200 ng/ml 4 ^o - 6 ^o mes	1300-1100ng/ml
150 - 180 ng/ml 7 - 12 mes	900-1100ng/ml
100 - 125 ng/ml 12 meses	800 ng/ml
Con MMF o MFS	
Disminuir valores en 50 ng/ml	disminuir valores en 200-300 ng/ml

Niveles de tacrolimus aconsejables:

<3 meses : 8-12 ng/ml
3-12 meses: 5-10 ng/ml.
Cuando se usa en conjunto con MMF o MFS, los niveles de tacrolimus se pueden mantener entre 3 y 7 ng/ml después de 3 meses.
En pacientes diabéticos los niveles aconsejables son 4-5 ng/ml

2. Alto riesgo isquémico (alto riesgo nefrológico y donante en asistolia)

Corresponde a:

Donante criterio expandido	
Donante pediátrico (< 2 – 3 años o < 20 kg)	
Alto riesgo de NTA	Donante: Shock hipovolémico, alto requerimiento de drogas vasoactivas, paro cardíaco previo a nefrectomía Creatinina > 1.5 mg/dl Isquemia fría > 24 h

I. Inducción : IL2R (basiliximab) o anticuerpos depletantes de linfocitos (timoglobulina, alemtuzumab) (según práctica local de cada centro).

- Si receptor es mayor de 60 años: Basiliximab 20 mg ev día 0 (preoperatorio, 20 minutos antes de entrar a pabellón) y día 4 post operatorio asociado a dosis bajas de inhibidores de la calcineurina desde el día 1.
- Si receptor es menor de 60 años:
 - a) **Timoglobulina:** 1,25-2,5 mg/kg/dosis (Gemzyme) o 2mg -3mg /kg/dosis (Fresenius) día 0 iniciar dosis en el preoperatorio y por 3 a 5 dosis totales. Requiere de vía central, pápula previa y premedicación con esteroides e/v + clorfenamina e/v + paracetamol y profilaxis contra infecciones específicas.
 - b) **Alemtuzumab:** 30 mg una o dos dosis según conteo linfocitario, requiere de las mismas precauciones que para el uso de Timoglobulina.

Recuento linfocitario y plaquetario para ajuste de dosis siguiente de timoglobulina:

Linfocitos (RAL: recuento absoluto de linfocitos)	Recuento plaquetario
RAL >200 =dosis total	
RAL 100-200 Recuento de blancos totales (RB) <3000 bajar a la mitad	Recuento plaquetario menor 70.000 reducir dosis a la mitad
RAL 100- 0 suspender dosis del día. RB <1500 suspender dosis del día.	Menor a 50.000 suspender dosis del día

II. Mantención: Esteroides

Antiproliferativos: MMF o MFS o AZA

Anticalcineurínicos: Ciclosporina microemulsión o

Tacrolimus

Prescripción de anticalcineurínicos:

- a) Secuencial = iniciar desde el 3^{er} día o cuando se inicia la depuración renal según los protocolos locales en caso de asociación a anticuerpos depletantes de linfocitos.
- b) Iniciar día 1 si esta asociado a IRL2

Puede considerarse retiro de anticalcineurínicos y conversión a Mtor i (3 meses -1 año).

- Protocolos de esteroides y antiproliferativos iguales a pacientes de riesgo estándar
- Anticalcineurínicos dosis menores en protocolos de inducción con timoglobulina o alemtuzumab

Ciclosporina microemulsión: 4 mg/kg v o.

Niveles de ciclosporina A:

Nivel valle o C0:	Nivel C2
200 - 250 ng/ml: 1° mes	1500ng/ml (AUC: 4500-5500)
150 - 200 ng/ml: 2° y 3° mes	1300 ng/ml(AUC:4500)
100 - 150 ng/ml 4° - 6° mes	800ng/ml
100- 125 ng/ml 7 – 12 mes	800/ml
100 -125 ng/ml > 12 meses	800 ng/ml

Tacrolimus dosis: 0,08 mg/kg cada 12 hrs.

Niveles de Tacrolimus aconsejables:

<3 meses : 8-10 ng/ml

3-12 meses : 5-8 ng/ml

El retiro de anticalcineurínicos y conversión a mTORI (inhibidores mTORI: sirolimus y everolimus) puede indicarse al 3^{er} mes- 6° mes -1 año, si no ha ocurrido rechazo y no hay proteinuria significativa (<500 mg), ni disfunción renal (clearance calculado de creatinina < 40 ml/min). Se recomienda realizar biopsia del riñón trasplantado pre conversión para descartar rechazo subclínico u otras patologías concomitantes.

mTORI: Sirolimus y everolimus

Sirolimus: dosis: 2 - 4 mg dosis única diaria ajustar niveles a 5 -10 ng/ml (al 7 día).

Everolimus: dosis de 2.5 mg /12 hrs. ajustar niveles a 3 - 8 ng/ml (al 5 día).

Conversión gradual o abrupta a Mtor i (según experiencia local).

3. Pacientes de alto riesgo inmunológico.

Receptores con las siguientes características:

PRA histórico o pretrasplante >30%
Menor o igual de 18 años de edad.
2° Trasplante (con pérdida del injerto por causas inmunológica o tercer trasplante).
Cross match positivo histórico por: CDC –AHG o FCXM
Cross match actual (pretrasplante) negativo CDC –AHG y positivo por FCXM (este último obtenido en forma retrospectiva)
Trasplante renal entre cónyuges, en que la receptora es la mujer, con antecedentes de embarazos previos.
Pacientes desensibilizados

I. Inducción : Timoglobulina (desde el día 0 al 7 mínimo)

IL2R, en pacientes en este riesgo por edad <18 años

alemtuzumab, según experiencia y práctica local

II. **Mantención : Esteroides (no se recomienda el retiro, excepto en niños)**

Antiproliferativos: MMF o MFS

Anticalcineurínicos: Tacrolimus

Niveles de Tacrolimus sugeridos:

1 mes: 10-15 ng/ml
2-12 meses: 8-12 ng/ml
>12 meses: 5-10 ng/ml

En el caso de cross match por citometría de flujo (FCXM) positivo histórico, se recomienda monitoreo de ADE, evaluación de los títulos (MESF o MFI por Luminex) realizando biopsia precoz según clínica de rechazo, y eventual rituximab (375mg/m²) por una vez el día previo al trasplante o día 1 del trasplante o 1 g dosis única (día 0 o 1 del trasplante) en caso de DC y 1 semana antes en caso de DV.

En el caso de un cross match positivo histórico por CDC –AHG o un cross match pre trasplante positivo por FCXM (informado retrospectivamente al trasplante). Se debe iniciar protocolo de plasmaféresis (mínimo 3 a 6 sesiones) y/o IVIG (gamaglobulina) a altas dosis según protocolo y eventual rituximab (375mg/m² o 1 g) por 1 vez post trasplante.

Se debe iniciar seguimiento de ADE, títulos (MESF o MFI por Luminex) según documento adjunto del ISP y biopsia precoz según clínica de rechazo.

4. **Protocolo trasplante renal donante vivo HLA no idénticos relacionado/no relacionado**

I. Inducción : Anti R IL2

II. Mantención : Esteroides,

Antiproliferativos: MMF o MFS

Anticalcineurínicos: Ciclosporina A microemulsión o tacrolimus

Mofetil micofenolato (MMF)	500 mg cada 8 h iniciar 3 días antes del trasplante, luego igual protocolo 1
Micofenolato sódico (MFS)	360 mg cada 8 h iniciar 3 días antes del trasplante, luego igual protocolo 1
Prednisona	Pre operatorio 60 mg día -1 (opcional) luego según protocolo 1
Ciclosporina microemulsión:	Puede iniciarse 3 días antes a 3 mg/ kg y luego dosis de 4-6 mg/kg v/o a partir del día 0 y ajuste según niveles Niveles : reducidos en 15% aprox de protocolo 1
Tacrolimus	Puede iniciarse 3 días antes del trasplante a dosis de 0,05 mg/kg /12 h y 0,08 mg/kg cada 12 h a partir del día 0 o 1 ajustar niveles según protocolo 1

5. Trasplante renal donante vivo HLA idénticos

- I. **Inducción** : No indicada
- II. **Mantención** : Esteroides (pueden suspenderse al 7º día)

Antiproliferativos: AZA o MMF o MFS

Anticalcineurínicos: Ciclosporina A microemulsión, Tacrolimus

Niveles de ciclosporina A aconsejables:

Nivel valle o C0	Nivel C2
200 - 250 ng/ml: 1º mes	1500ng/ml (AUC: 4500-5500)
150 - 200 ng/ml: 2º y 3º mes	1300 ng/ml(AUC:4500)
100 - 150 ng/ml 4º - 6º mes	800ng/ml
75- 100 ng/ml 7 - 12 mes	600/ml
50-75 ng/ml > 12 meses	600 ng/ml

Niveles de tacrolimus aconsejables:

<3 meses: 8-10 ng/ml
3-12 meses: 5-8 ng/ml
>12 meses: 3-5 ng/ml

Considerar retiro de anticalcineurínicos y conversión a mTORI (inhibidores Mtor) al 3º ó 6º mes si no ha ocurrido rechazo y evidencias de contraindicaciones para el uso de ellos.

Sirolimus y everolimus según protocolo 2

Considerar terapia con mTORI y dosis mínima de esteroides con suspensión de AZA/MMF /MFS.

6. Protocolo de cáncer postrasplante:

- Conversión a mTORI (sin dosis de impregnación)
- Retiro gradual o abrupto de CNI (según practica local)
- Suspensión progresiva de AZA o MMF o MFS
- Mantención de esteroides y mTORI
- Niveles recomendables de mTORI: Sirolimus: 5-8 ng/ml
Evelimus: 3-6 ng/ml

Se recomienda diferir la conversión si existe cirugía programada como parte del tratamiento antineoplásico. Conversión aproximadamente 14 días después de la cirugía.

COMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS DEL TRASPLANTE

INTRODUCCIÓN

El rechazo del injerto es una causa común de disfunción precoz y tardía del injerto

Es la consecuencia de la respuesta inmune del receptor hacia el alo injerto que llevaría a la destrucción del injerto. Son variados los factores predisponentes para que este pueda ocurrir (tabla1). Por otra parte existen varios tipos y grados de severidad de rechazos contra el injerto como se muestra en la tabla 2, los que son clasificados de acuerdo al tiempo de ocurrencia, mecanismo fisiopatológico y hallazgos histomorfológicos.

Tabla 1. Factores predisponentes a presentar rechazo

Grado de sensibilización a Ag HLA medidos como anticuerpos reactivos a un panel de ag (PRA) o pesquisa de anticuerpos anti HLA específicos por técnicas de Luminex o citometría de flujo o ELISA
Grado de mismatch , especialmente en pacientes sensibilizados
Historia de episodios de rechazos previos
Antecedentes de pérdida del injerto especialmente de causa inmunológica
Falta de adherencia al tratamiento médico inmunosupresor
Infecciones virales (CMV)

Tabla 2. Principales tipos de rechazo agudos

Rechazo hiperagudo
<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo mediado por anticuerpos preformados preexistentes contra antígenos HLA del donante o anti AB (grupo sanguíneo). • Muy poco frecuente, se evita realizando un crossmatch CDC-AHG y FCXM. • Determinado anticuerpos anti HLA donante específicos pre trasplante • Trasplantando con compatibilidad de grupo clásico (se puede cruzar esta barrera pero requiere de tratamiento específico previo.)
Rechazo agudo celular
<ul style="list-style-type: none"> • Ocurre en el 5% al 40% de los trasplantes (depende de las terapias inmunosupresoras utilizadas) • Tiempo de presentación más frecuente es entre los 5 días a los 3 meses del trasplante, pero puede ocurrir más tarde. • Usualmente responde a esteroides El rechazo corticorresistente es tratado usualmente con depletantes de linfocitos. • Histopatológicamente existen 5 tipos (IA, IB, IIA, IIB y III) y un estado borderline, según la clasificación de Banff 2005
Rechazo agudo humoral
<ul style="list-style-type: none"> • Menos frecuente y ocurre en el 5% -20% de los trasplantados • Ocurre precozmente desde los 5 días a los 3 meses post trasplante, pero puede ocurrir en cualquier momento del trasplante • Más severo y de peor pronóstico que el rechazo agudo celular • Presenta rasgos histomorfológicos característicos y C4d+ en inmunohistoquímica en los PTC , y/o anticuerpos donante específicos • Histopatológicamente existen 3 tipos descritos (tipo NTA, capilar, y vascular), según Banff 2005
Rechazo crónico celular (en guías de disfunción tardía del injerto)
Rechazo crónico humoral (en guías de disfunción tardía del injerto)
Diagnóstico diferencial con poliomavirus (en guías de disfunción tardía del injerto y poliomavirus)

CDC-AHG = crossmatch por citotoxicidad complemento dependiente con anti-globulina humana (AHG)

FCXM = crossmatch por citometría de flujo

IF/ TA = reemplazo del término nefropatía crónica del injerto y corresponde a fibrosis y atrofia tubular y aterosclerosis del injerto de significado incierto y aparece en la gran mayoría de los riñones trasplantados después de los 10 años.

Disfunción crónica del injerto corresponde a deterioro crónico de la función del injerto sin biopsia.

El gold standard para el diagnóstico y diferenciación del tipo de rechazo agudo es la biopsia renal (1-2) sin embargo, puede frecuentemente haber mezcla de hallazgos histopatológicos. Los criterios de Banff (3-4) corresponden al intento de uniformar los criterios histopatológicos de estas entidades, los que se actualizan periódicamente y constituyen la base para diseñar las alternativas terapéuticas (evidencia =3).

Rechazo hiperagudo

Es muy infrecuente actualmente, y ocurre por la presencia de anticuerpos donante específico IgG complemento dependiente, circulantes al momento del trasplante que reaccionan contra los ag HLA del donante, o contra iso-anticuerpos IgM pre existentes en el caso de incompatibilidad de grupo clásico. Existen reportes de rechazos hiperagudos por anticuerpos no HLA (3, 4). Estos anticuerpos se fijan a las paredes del endotelio y desencadenan una serie de eventos inflamatorios, inmunológicos, que termina con la activación de la cascada del complemento y de la coagulación que llevan a infarto y destrucción del injerto en minutos u horas post trasplante.

Actualmente este puede evitarse trasplantando con compatibilidad de grupo y con cross match CDC-AHG negativo. Con las nuevas técnicas de crossmatch (citometría de flujo) y la aparición de técnicas más sensibles para la determinación de anticuerpos donante específico (ADE), puede ocurrir que el crossmatch CDC-AHG sea negativo pero existan ADE a bajos títulos y un crossmatch por citometría de flujo positivo. Ante esta situación la decisión de hacer un trasplante debe ser tomada en forma individual y las medidas de prevención de rechazo humoral oportunamente dispuestas (1) (nivel evidencia 3).

Todos los pacientes deben tener sus serotecas con los respectivos estudios de los anticuerpos que ellos hayan desarrollado producto especialmente de transfusiones previas, embarazos, u otros trasplantes anteriores (evidencia =3). Los pacientes más sensibilizados (altamente sensibilizados PRA >30%) son considerados prioritarios al momento de asignación de puntaje para la distribución de un órgano proveniente de donante cadavérico. Principalmente por las altas posibilidades de tener anticuerpos DE contra el posible donante y por tanto sus expectativas de llegar a realizarse un trasplante son mucho menores (evidencia 3) (1,2).

Recomendaciones	Grado de recomendación
Todos los pacientes deben tener compatibilidad de grupo, excepto si se ha planificado un trasplante incompatible de grupo, ante lo cual deben tomarse las medidas específicas para evitar el rechazo hiperagudo.	B
Todos los pacientes deben tener sus serotecas periódicas con las determinaciones de anticuerpos anti HLA según las técnicas disponibles, y deberá notificarse de eventos sensibilizantes que puedan haber ocurrido mientras se mantiene en lista de espera, para evitar falsos negativos en la interpretación de cross match con el último suero disponible previo al trasplante.	B
La técnica de crossmatch CDC-AHG con el último suero debe ser negativa para proceder a un trasplante.	B
Un crossmatch positivo por CDC-AHG con el suero histórico, y/o un cross match por citometría de flujo positivo a pesar de un CDC-AHG negativo con el último suero, en sí no contraindica el trasplante, pero debe asumirse el mayor riesgo de rechazo agudo humoral.	B
El laboratorio de histocompatibilidad debe proporcionar las 24 hrs. del día, la disponibilidad de la técnica de crossmatch para proceder al trasplante en el caso de donante cadavérico con menor tiempo posible de isquemia fría.	B

Rechazo agudo

El rechazo agudo se clasifica en mediado por células T o rechazo agudo celular (RCA) y mediado por anticuerpos o rechazo agudo humoral (RAH) de acuerdo a criterios de Banff (Banff 07) (1).

Del total de rechazos 2/3 corresponden a RAC (15%-20%) y 1/3 a RAH (5%-10%) (2), sin embargo en un 45% coexisten ambos rechazos.

El rechazo mediado por células T se caracteriza por infiltrado linfocitario en el intersticio, túbulos, glomérulos y endotelio en los casos más severos.

Banff I. Túbulo intersticial

II. Túbulointersticial y endoarterial

III. Endoarterial y necrosis fibrinoide (1)

En el rechazo mediado por anticuerpos el infiltrado es causado más frecuentemente por neutrófilos en los capilares peritubulares. Existen al igual que el RCA tres rasgos histomorfológicos que se asocian a diferencias en la severidad en su comportamiento clínico: Tipo necrosis tubular aguda (NTA) (tipo1), pericapilar tubular (PTC) (tipo2) y vascular con necrosis fibrinoide (tipo3). La pérdida de injertos a un año es de 3% y 7% para los pacientes con rechazo celular túbulointerstitial y endoarterial respectivamente, en cambio en el rechazo humoral su pronóstico es marcadamente peor siendo de 27% y 40% para tipo 2 y 3 respectivamente. El rechazo humoral más frecuente es el que compromete los capilares peritubulares (3-6).

El diagnóstico clínico de rechazo agudo humoral se basa en los criterios patológicos:

- a) Tinción C4d en PTC.
- b) Uno de los siguientes patrones morfológicos: neutrófilos en los capilares peritubulares, necrosis fibrinoide e injuria tubular.
- c) Presencia de anticuerpos donante específicos circulantes de novo o preformados (6) y la evidencia clínica de disfunción aguda del injerto (IV) (7).

En un 25 % éste se subdiagnóstica ya que los hallazgos histomorfológicos no permiten sospecharlo y se requiere (3) tinción con inmunohistoquímica o inmunofluorecencia para C4d como método diagnóstico.

C4d es un marcador durable de injuria mediada por anticuerpo.

El C4d es el producto de degradación del factor del complemento C4 activado, un componente de la cascada clásica, la cual es iniciada típicamente por la unión de anticuerpo a moléculas blanco específicas. Siguiendo la activación y degradación de la molécula de C4, los grupos de tio-éster quedan expuestos lo que permite unión covalente transitoria del C4d a la superficie de las células endoteliales y componentes de la matriz extracelular, cerca de los sitios de activación de C4 (13).

El C4d se encuentra también en vacuolas intracitoplasmáticas de las células endoteliales. Los enlaces covalentes convierten al C4d en una molécula estable que puede ser detectada fácilmente por inmunohistoquímica. La detección de C4d es observada como un signo indirecto de una respuesta a anticuerpos.

Los pacientes con C4d + en un 90% tienen anticuerpos donante específico (DE) circulantes, y los que son negativos sólo un 2% tienen anticuerpos circulantes. Por otra parte la ausencia de anticuerpos DE circulantes no excluye el diagnóstico (6-13) (evidencia 3).

Todos los episodios de rechazo agudo idealmente deberán ser documentados por biopsia, si las condiciones clínicas lo permiten. La biopsia es necesaria para el correcto diagnóstico diferencial de disfunción del injerto por otras causas como toxicidad por CNI, NTA o infecciones por virus como poliomavirus. Más aún en el caso de poliomavirus es necesario contar con tinciones específicas para este (SV40) ya que este remeda histomorfológicamente un rechazo agudo celular (14).

Tabla 3

Rechazo agudo celular (criterios de Banff 2007)
IA Casos con infiltrado intersticial importante (>25% del parénquima afectado)(i2,i3) y focos de tubulitis moderada (>4 células por sección tubular o por cada 10 células tubulares) (t2)
IB Casos con infiltrado intersticial importante (>25% del parénquima afectado) y focos de tubulitis intensa(i2,i3) (>10 células por sección tubular o por cada 10 células tubulares) (t3)
IIA Casos con arteritis intimal leve a moderada (v1)
IIB Casos con arteritis intimal severa que compromete >25% del área luminal (v2)
III Casos con arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide (v3)con infiltrado linfocítico acompañante

Tabla 4

Rechazo agudo humoral (criterios de Banff 2007)
Sospechoso si C4d o anti-HLA u otro anticuerpo antidonante es negativo
I Tipo NTA con Ac circulantes anti-HLA y C4d positivo /mínima inflamación
II Tipo Capilar: Capilaritis con Ac circulantes anti-HLA y/o C4d positivo
III Tipo arterial: Inflamación transmural o necrosis fibrinoide con Ac circulantes anti-HLA y/o C4d positivo

Recomendaciones	Grado de evidencia
Debe mantenerse la alerta de rechazo especialmente en los primeros 6 meses.	B
Debe aplicarse un protocolo de seguimiento del trasplante para la pesquisa y diagnóstico oportuno de rechazo agudo y sus diagnósticos diferenciales.	B
El protocolo de seguimiento debe considerar: exámenes bioquímicos, creatinina, hematológicos, hidroelectrolítico, monitorización de niveles plasmáticos de drogas IS, estudio de imágenes (Ecodoppler, renograma, TAC y otros) y exámenes especiales que permitan dg diferencial (decoy cells, PCR sangre poliomavirus, CMV ag etc.)	B
Debe aplicarse un protocolo de controles médicos periódicos según tiempo del trasplante.	B
Deberá sospecharse rechazo en cualquier paciente que presente oliguria, o dolor o aumento de tamaño del injerto o aumento de creatinina, o fiebre. Ante esta situación deben descartarse inmediatamente todas las otras causas de disfunción del injerto.	B
Deberá plantearse la indicación de biopsia en todo paciente que se sospeche rechazo. Puede iniciarse corticoides antes de la biopsia. Si no hay respuesta clínica y de laboratorio al tratamiento empírico con corticoides (en el caso de no haberse realizado biopsia por contraindicación u otras diversas causas), esta es mandatoria para definir terapia a seguir.	B
Los pacientes que experimenten rechazo severo o con C4d positivo o sensibilizados deben estudiarse la presencia de anticuerpos anti HLA donante específicos reactivos contra el donante tan pronto como sea posible.	B
La unidad de trasplante deberá contar con recursos e infraestructura suficiente para abordar las complicaciones inmunológicas y su diagnóstico diferencial oportuno.	B
El equipo de trasplante debe contar con suficiente experiencia para abordar las complicaciones inmunológicas y sus diagnósticos diferenciales.	B

Tratamiento del rechazo agudo celular

La terapia esta basada principalmente en la experiencia empírica más que en la evidencia (1-5).

El tratamiento consiste en bolus de solumedrol de 500 mg. a 1 gr. por 3 días consecutivos, (evidencia 3) si no hay respuesta puede intentase un segundo tratamiento con solumedrol, (evidencia 3) pero de preferencia si hay corticorresistencia (no hay respuesta a la terapia esteroide) seguir a terapia con anticuerpos policlonales o monoclonales depletantes de linfocitos previa biopsia renal (5) (evidencia 1a).

El rechazo agudo subclínico es definido por la presencia de cambios específicos de rechazo agudo en protocolos de biopsia en ausencia de signos o síntomas y rechazo agudo borderline es definido por cambios histomorfológicos que son solamente sospechosos de rechazo de acuerdo a criterios de Banff (tabla 3), (1). Un rechazo es considerado corticorresistente cuando la función del injerto no retorna a la línea basal después de la última dosis de tratamiento.

Se puede sospechar corticorresistencia por la severidad de la presentación del cuadro clínico, sin embargo siempre será la biopsia quien demuestre el tipo de rechazo y el grado de severidad.

Antes de iniciar policlonales o monoclonales deberá evaluarse riesgo vs beneficio en cada caso en particular e informar al paciente de las opciones terapéuticas (5) (evidencia 4).

Al momento de iniciar poli o monoclonales deberá disminuirse los IS, reduciendo los anti-proliferativos, suspendiendo transitoriamente los CNI para evitar sobreinmunosupresión, y deberán tomarse las conductas profilácticas antivirales, antimicóticas, neumocitis carini según protocolos específicos (evidencia 3).

La inmunosupresión de mantención debe ser intensificada después del tratamiento de un rechazo y después de suspendido poli o monoclonales en caso de corticorresistencia para prevenir futuras recurrencias de rechazos (5), (evidencia 3).

Deberá considerarse en caso de rechazo severo el cambio de ciclosporina a tacrolimus, de azatioprina a micofenolato sódico o micofenolato mofetil y reiniciar esteroides en caso de protocolo libre de esteroides (evidencia 3).

Frente al diagnóstico de rechazo deberá chequearse adherencia a sus tratamientos médicos, especialmente IS previo al rechazo y asegurarse de su adherencia al tratamiento médico inmunosupresor posterior a ocurrido el rechazo (evidencia 4).

Los rechazos subclínicos en los pacientes que reciben tacrolimus, micofenolato sódico o micofenolato mofetil y esteroides son muy bajos (1) y la indicación de biopsia de protocolo en este régimen es de utilidad más limitada (1). Los pacientes con otros protocolos inmunosupresores la biopsia de protocolo puede evidenciar rechazo subclínico y borderline los que deberían ser tratados ya que puede mejorar la sobrevida y el pronóstico a largo plazo (1,5) (evidencia 4).

Recomendaciones	Grado de evidencia
La terapia con bolus de esteroides es el tratamiento indicado para RAC. La mayoría responde a esta terapia.	B
En el caso de rechazo refractario a esteroides, o rechazo severo se considera aumentar la IS con anticuerpos depletantes de linfocitos de rescate y aumentando la terapia de mantención con tacrolimus, micofenolato mofetil o micofenolato sódico y esteroides.	B
En caso de rechazo aumentar la inmunosupresión y/o alcanzar niveles terapéuticos y evaluar adherencia a tratamiento IS.	B
Los rechazos subclínicos y posiblemente también los borderline deberían ser tratados.	C

Tratamiento del rechazo agudo humoral

La refractariedad a terapias esteroidales y anticuerpos policlonales es muy alta con riesgo de pérdida del injerto de hasta un 70% u 80%, (20), sólo un 33% responde a terapia antilinfocítica. En cambio, con las nuevas terapias consistentes en recambios plasmáticos seguidos de inmunoglobulinas a altas dosis se han conseguido muy buenos resultados con sobrevidas del injerto de 80% a 100% en diferentes series, destacándose que con las terapias clásicas el porcentaje de pérdida precoz de estos injertos era muy alta (evidencia 3) (20, 21,22). Más aún la presencia de disfunción renal primaria se ha correlacionado con un FCXM (+) débil (21,22). Los protocolos actualmente recomiendan recambio plasmático 6 sesiones seguidas de IVIG a altas dosis (2 gr/kg), fraccionado en 5 dosis. En casos de refractariedad a esta terapia la indicación actual es anticuerpos anti CD20 (29), (evidencia 3), algunos grupos inician la terapia con anticuerpos antiCD20 independientemente de la severidad del caso.

No hay al momento consenso respecto al mejor protocolo de tratamiento de rechazo agudo humoral y diferentes autores han protocolizado variadas estrategias terapéuticas para enfrentar rechazo agudo humoral, sin embargo todas muestran muy buenos resultados (25), (23-28, 30, 31) (evidencia 3). Es posible que la severidad del caso, manifestada a través de las tasas de anticuerpos presentes al momento del diagnóstico y de los hallazgos histomorfológicos nos conduzcan a implementar una terapia más o menos intensa de acuerdo a estas evidencias (evidencia 4).

Posterior al tratamiento específico del rechazo humoral, la terapia inmunosupresora de mantención está basada en tacrolimus, asociado a micofenolato sódico o micofenolato mofetil y esteroides, demostrándose en pequeñas series una caída de las tasas de anticuerpos DE con un el efecto al parecer específico y prolongado, sin efecto de rebote de estos anticuerpos en periodos de 6-12 meses, (23,24). Los anticalcineurínicos asociados a micofenolato parecieran ser efectivos en prevenir rebote de ADE (24, 34-36). Existen también experiencias nacionales con iguales resultados (38,39). El pronóstico a largo plazo de estos injertos es aún incierto, pero pareciera ser mejor de lo esperado (evidencia 3).

El objetivo del tratamiento del rechazo agudo humoral, es remover los anticuerpos circulantes a través de plasmaféresis o inmunoabsorción; inhibir la proliferación de células B, a través de micofenolato, anti CD 20 y suero antilinfocíticos que también induce apoptosis de células B y prevenir la síntesis de aloanticuerpos a través de inmunoglobulina en altas dosis (evidencia 3). El mecanismo de acción de estas IVIg es muy amplio y van desde alterar el tamaño y composi-

ción de los complejos inmunes, inactivar componentes del complemento C3b y C4b, modular citoquinas pro-inflamatorias, participar en la elaboración de una señal negativa a células B con cesación de la proliferación y probable inducción de apoptosis, por otra parte anticuerpos antiidiotipos presentes en la IV Ig ligarían a la región hipervariable del receptor de células T, y así se inhibiría también el rechazo mediado por células (30), (31).

Existen drogas aún en fase de evaluación como son los inhibidores del complemento (32,33) e inhibidores de proteasoma (bortomesomib), (37) indicado en el tratamiento del mieloma múltiple, el que ha demostrado inmunomodular la tasa de ADE en más del 50% a los 14 días. Esto ocurre además de manera prolongada y también es capaz de efectivamente controlar el rechazo celular tanto como el mediado por anticuerpos (evidencia 4).

Se desconoce aún la repercusiones a largo plazo del rechazo humoral agudo y /o de la presencia de bajos títulos de ADE en el tiempo, especialmente anticuerpos HLA clase II (rechazo humoral subclínico). Aunque el tratamiento del rechazo agudo humoral es altamente efectivo en recuperar la función del injerto, existe el riesgo de rechazo humoral crónico y acortamiento de la sobrevida de los injertos. Manifestaciones de glomerulopatía del trasplante han sido estrechamente asociadas con la presencia de ADE. En protocolos de biopsia a un año el 44% de los pacientes con rechazo agudo humoral presentan glomerulopatía del trasplante (2), (evidencia 3).

Recomendación	Grado de evidencia
Tratamiento de RAH: a) Remoción de anticuerpos con plasmaféresis o inmunoabsorción. b) Evitar la proliferación de células B con antiproliferativos y antiCD 20 y c) Inhibir la nueva síntesis de allo anticuerpos con IVIG a altas dosis.	B
Aumento de la inmunosupresión de mantención con micofenolato mofetil o micofenolato sódico, tacrolimus a dosis óptimas y en el caso de los esteroides reiniciar o mantener.	B
Estudio y seguimiento de anticuerpos donante específico según protocolo correspondiente.	C
Se desconoce aún la repercusiones a largo plazo de rechazo humoral agudo y la presencia de bajos títulos de ADE (rechazo subclínico humoral), por lo que en pacientes de alto riesgo se recomienda biopsia precoz como también en aquellos que cursan con proteinuria, y/o disfunción renal.	C

Protocolo de Tratamiento de rechazo agudo celular

Basado en criterios de Banff 07

Rechazo agudo celular grado I:

- Metilprednisolona 500 mg ev bolus por 3 días
- Seguir pauta descendente: 100mg a 1mg/kg a 0,5mg/kg/24 hrs. hasta dosis previa

Rechazo agudo celular grado II:

- Metilprednisolona 500 mg ev bolus por 3 días
- Seguir pauta descendente: 100mg a 1mg/kg a 0,5mg/kg/24 hrs. hasta dosis previa.
- Conversión a tacrolimus si el tratamiento previo es con Mtor i o ciclosporina.
- Timoglobulina 1,25-2 mg/kg. (Gemzyme) o 3mg/Kg. (Fresenius) por 7 días, si es corticorresistente.

Rechazo agudo celular grado III:

- Metilprednisolona 500 mg ev bolus por 3 días. Seguir pauta descendente: 100mg a 1mg/kg a 0,5mg/kg/24 hrs hasta dosis previa.
- Conversión a tacrolimus si el tratamiento previo es con Mtor i o ciclosporina.
- Timoglobulina 1,25-2 mg/kg (Gemzyme) o 3mg/Kg (Fresenius) por 7 días.

Protocolo de Tratamiento de rechazo agudo humoral

Según Banff modificado 2007

Criterios de indicación de rituximab / recambios plasmáticos /gammaglobulina.

Presencia de un deterioro de la función renal acompañado de los 3 criterios siguientes (diagnóstico de confirmación) o 2 criterios (diagnóstico de sospecha).

1. Evidencia histológica
 - a) Lesiones de necrosis tubular aguda
 - b) Infiltrado por neutrófilos o células mononucleares en capilares peritubulares o trombosis glomerular y/o capilar
 - c) Arteritis intimal o transmural o necrosis fibrinoide de las arterias.
2. Evidencia inmunopatológica: C4d en capilares peritubulares (frecuente) y/o inmunoglobulinas en capilares peritubulares (infrecuente). Presencia de IG y complemento en lesiones de necrosis fibrinoide. Puede haber C4d en glomérulos.
3. Evidencia serológica: Presencia de anticuerpos post trasplante circulantes anti HLA del donante u otros antígenos endoteliales. Su ausencia no excluye el diagnóstico.

Tratamiento inicial:

1. Recambios plasmáticos:

Se realizan 6 recambios plasmáticos con la siguiente programación: día 1, 2, 4, 6, 8 y 11.

Recambio del 100% del volumen plasmático (1 a 1,5 vol.), reposición con solución fisiológica y albúmina al 5%; plasma fresco congelado si se está cerca de la biopsia (48 hrs.)

2. Gamaglobulina policlonal inespecífica; 100 a 200 mg/Kg después de cada recambio. Puede indicarse la dosis completa 2 gr/kg dosis total en 5 dosis o 400mg/kg por 5 dosis sin plasmaféresis en casos de menor severidad.
3. Rituximab 325 mg/m² (dos dosis) o 1 gr. en dosis única; la primera dosis en lo posible antes de 24 hrs. de iniciado los recambios plasmáticos y la segunda dosis al finalizar los recambios plasmáticos (depende de la severidad).

4. Conversión o intensificación de tratamiento con MMF (1,5- 2 gr) o MFS (1080-1440 mg.) y tacrolimus (niveles 10-12 ng/ml.)
5. Monitorizar respuesta con titulación de ADE (según protocolo específico), cross match, función renal y/o BR al finalizar cada ciclo idealmente.

Se valorará la necesidad de prolongar o retomar este tratamiento según los títulos de ADE y la evolución clínica de la función renal del paciente.

Se suspenden los recambios plasmáticos si los títulos de ADE se negativizan o disminuyen y mejora la función renal.

Protocolo de tratamiento rechazo humoral tardío

Criterios de indicación de rituximab y recambios plasmáticos.

Presencia de un deterioro de la función renal acompañado de los 3 criterios siguientes (diagnóstico de confirmación) o 2 criterios (diagnóstico de sospecha).

1. Evidencia histológica: Presencia de 2 o más de los siguientes criterios: (A) Fibrosis intimal. (B) Duplicación de la membrana basal glomerular (ME) o glomerulopatía del trasplante (M óptica), (C) Fibrosis intersticial y atrofia tubular (D) Multilaminación de la membrana basal de los capilares peritubulares.
2. Evidencia inmunopatológica: C4d En capilares peritubulares a menudo en parches o aislada. Puede haber C4d en glomérulos. Ocasionalmente sólo es positivo en los glomérulos.
3. Evidencia serológica: Presencia de anticuerpos post trasplante circulantes anti HLA del donante u otros antígenos del donante. Su ausencia no excluye el diagnóstico.

Tratamiento inicial:

1. Recambios plasmáticos:

Se realizan 6 recambios plasmáticos con la siguiente programación: día 1, 2, 4, 6, 8 y 11.

Recambio del 100% del volumen plasmático (1 a 1,5 vol), reposición con SF y albúmina al 5%; plasma fresco congelado si se está cerca de la biopsia (48 hrs.)

2. Gamaglobulina policlonal inespecífica; 100 a 200 mg/Kg después de cada recambio. Puede indicarse la dosis completa 2 gr/kg dosis total en 5 dosis o 400mg/kg por 5 dosis sin plasmaféresis en casos menor severidad.
3. Rituximab 325 mg/m² (dos dosis) o 1 gr. en dosis única; la primera dosis en lo posible antes de 24 hrs. de iniciado los recambios plasmáticos y la segunda dosis al finalizar los recambios plasmáticos.
4. Conversión o intensificación de tratamiento con MMF (2 gr.) o MFS (1440 mg.) y tacrolimus (niveles 10-12 ng/ml.)
5. Monitorizar respuesta con titulación de ADE (según protocolo), XM, función renal y eventualmente BR al finalizar cada ciclo.

DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL TRASPLANTE RENAL

Consideraciones generales

La disfunción crónica del trasplante renal se define como una disminución lenta y progresiva de la función del injerto. Sus causas son múltiples y en general, se suman y combinan factores inmunológicos y no inmunológicos como por ejemplo, nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, hipertensión arterial, dislipidemia y resistencia a la insulina entre otros. Un patrón en común es el desarrollo de atrofia tubular y fibrosis intersticial. El cuadro ha sido denominado rechazo crónico o nefropatía crónica del injerto. Como estos diagnósticos no son específicos, en la Conferencia Banff del año 2005, se acordó el término “injuria crónica del injerto renal” para señalar el limitado conocimiento actual de la etiología y de la interacción de los distintos factores patológicos en el desarrollo de esta entidad (1). La injuria crónica del injerto renal es un diagnóstico de exclusión, caracterizado por una reducción progresiva de la función causada fundamentalmente por rechazo crónico mediado por anticuerpos o toxicidad por anticalcineurínicos. Excluye a la reproducción de la enfermedad renal original o a otra causa bien definida de insuficiencia renal. Su prevalencia alcanza al 25% en el primer año de trasplante y al 90% a los diez años (2).

Injuria crónica del injerto renal

Rechazo crónico mediado por anticuerpos. Cuadro clínico y criterios diagnósticos (Tabla 1)

La biopsia renal es fundamental para el diagnóstico, los hallazgos son en general bastante inespecíficos, a excepción de las lesiones típicas de la glomerulopatía del trasplante, presente en no todos los pacientes con rechazo crónico y del depósito endotelial de C4d en los capilares peritubulares. C4d es un fragmento derivado de la activación clásica de la fracción 4 del complemento (C4). Esta activación es producida por reacciones de antígenos y anticuerpos y el fragmento se deposita en el sitio de la activación del complemento (3). El depósito se relaciona directamente con anticuerpos anti HLA del donante (4) y es por lo tanto, un marcador específico de agresión humoral.

La interpretación de los depósitos de C4d en la biopsia, se debe correlacionar con los anticuerpos donante específicos. Depósitos difusos en capilares peritubulares mayores de un 50% son concluyentes, en cambio, depósitos focales menores de 50% sin la presencia de anticuerpos donante específicos son de interpretación dudosa. Si estos mismos depósitos focales se acompañan de anticuerpos donante específicos en el suero del paciente, adquieren validez para el diagnóstico de rechazo crónico mediado por anticuerpos (Conferencia Banff del año 2007) (5).

La glomerulopatía del trasplante con su morfología característica (Tabla 1), es el resultado de la injuria humoral crónica sobre las células endoteliales del injerto (6). Su incidencia es de un 20% en los primeros cinco años de trasplante (6).

Tabla 1. Rechazo crónico mediado por anticuerpos

Cuadro clínico: deterioro lento de la función del injerto, hipertensión arterial, proteinuria de grado variable, habitualmente entre 1-3 g/24h
Diagnóstico: Biopsia renal indispensable, hallazgos histopatológicos más importantes (7): Fibrosis intersticial y atrofia tubular. Grado I < 25%, II 26-50%, III >50%. Gloméruloesclerosis. Vasculopatía: engrosamiento concéntrico de la íntima con estrechamiento del lumen arterial. Algunos pacientes desarrollan glomerulopatía del trasplante caracterizada por: expansión mesangial, engrosamiento de las paredes capilares e imágenes de dobles contornos. Microscopía electrónica: reduplicación o laminación de la membrana basal glomerular (hallazgo más específico según la clasificación Banff)
Depósito de C4d en capilares peritubulares
Presencia de anticuerpos anti HLA donante específicos

Factores de riesgo inmunológicos (Tabla 2) (8)

El rechazo crónico aparece típicamente en los pacientes que han presentado varios episodios de rechazo agudo o también episodios únicos graves sin recuperación completa de la función renal. Es más frecuente en pacientes con mayor incompatibilidad HLA con su donante y en aquellos con anticuerpos anti HLA preformados y/o desarrollo de anticuerpos anti HLA con demostración de títulos crecientes en el tiempo. Los pacientes sensibilizados tienen un mayor riesgo de desarrollar rechazo agudo humoral con el consiguiente mayor riesgo de evolucionar a rechazo crónico. La formación de anticuerpos después del trasplante también se relaciona con rechazo crónico y en este contexto, la presencia de anticuerpos en sangre antecede al deterioro de la función del injerto.

Tabla 2. Factores de riesgo inmunológicos

Grado de compatibilidad HLA: < compatibilidad, > riesgo, especialmente incompatibilidad DR
Crisis de rechazo agudo: > severidad y > recurrencia, > riesgo
Título de anticuerpos anti HLA: preformados y "de novo", trasplantes anteriores
Inmunosupresión: sub-óptima, mala adherencia al tratamiento

Factores de riesgo no inmunológicos (Tabla 3) (8)

Junto a los factores de riesgo inmunológico anotados en la tabla 2, existen factores no inmunológicos que contribuyen a amplificar el daño inmunológico, los más importantes se describen a continuación. El tiempo de isquemia fría es un factor determinante de la sobrevida del injerto renal. La diferencia más marcada se aprecia entre donantes vivos no relacionados con una isquemia fría de aproximadamente 20 minutos y donantes fallecidos con una de 24 horas con compatibilidades HLA equivalentes. El quiebre también se produce en trasplantes de donantes cadavéricos con períodos de isquemia menor y mayor de 24 horas (9) La edad del donante también juega un rol significativo; en un estudio de Basar la sobrevida de los trasplantes de donantes fallecidos mayores de 60 años es 73% comparada con 87% del grupo control (10). También se describe un mayor riesgo de rechazo agudo con donantes mayores (11).

Tabla 3. Factores de riesgo no inmunológicos

Tipo de donante, vivo o cadáver: fuera de la mejor compatibilidad inmunológica en trasplantes donante vivo relacionado, el menor tiempo de isquemia fría en este tipo de trasplantes, es determinante de la mejor sobrevida de los injertos (Ver donante vivo)
Edad del donante: > edad, > riesgo asociado con arteriosclerosis, glomeruloesclerosis y disminución de la masa nefronal del donante (Ver donante criterio expandido)
Isquemia de reperfusión y retardo en la función del injerto: los estudios no son concluyentes, sin embargo, la necrosis tubular aguda prolongada puede “enmascarar” el diagnóstico de una crisis de rechazo agudo. La isquemia renal aumenta la expresión de antígenos HLA en las células endoteliales y tubulares
Inhibidores de la calcineurina (anticalcineurínicos): tacrolimus, ciclosporina A. Inducen constricción arteriolar aferente, isquemia, arteriopatía y fibrosis intersticial (7)
Inhibidores mTOR: sirolimus, everolimus. Inducen proteinuria y daño tubular (12)
Proteinuria; > filtración de proteínas, > reabsorción tubular, > inflamación intersticial
Hipertensión arterial
Tabaquismo
Hiperlipidemia
Sobrepeso y obesidad
Resistencia a la insulina y diabetes mellitus
Infecciones: virus polio, citomegalovirus, pielonefritis

Los inhibidores de la calcineurina siguen siendo, a pesar de los múltiples efectos secundarios, el pilar central del tratamiento inmunosupresor. Su reemplazo se asocia a un aumento de las crisis de rechazo agudo. La recomendación actual es utilizar las menores dosis tolerables si el paciente no ha presentado crisis de rechazo agudo en los primeros cuatro meses (13). Su prescripción se asocia además de la nefrotoxicidad (Tabla 4) a hipertensión arterial, hipercolesterolemia y a diabetes mellitus, condiciones patológicas que acrecientan la injuria crónica del injerto. Los corticoides conducen a dislipidemia y a resistencia a la insulina y los inhibidores mTOR inducen proteinuria, daño tubular (12) e hipercolesterolemia, ejerciendo también un efecto nocivo sobre el trasplante. La hipertensión arterial tiene una prevalencia de 90% en estos pacientes y se asocia directamente a una menor sobrevida del injerto. La dislipidemia alcanza una prevalencia de 50-60% y también es un factor de riesgo de disfunción crónica del trasplante. Mención especial merece el hábito de fumar, ya que es un factor de riesgo directo de menor sobrevida de pacientes e injertos, de enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral y periférica y de insuficiencia cardíaca. Los receptores de trasplante renal deben abstenerse de fumar.

Las posibilidades terapéuticas son bastante reducidas y consisten en aumentar la intensidad de la inmunosupresión y a controlar los factores no inmunológicos modificables como la proteinuria, la hipertensión arterial etc. (Tabla 7).

**Tabla 4. Tratamiento del rechazo crónico.
Aumento de la inmunosupresión**

Reemplazo de ciclosporina A por tacrolimus, hasta obtener concentraciones sanguíneas entre 10 y 14 ng/ml
Considerar reemplazo de azatioprina por micofenolato o ácido micofenólico
Optimizar dosis de micofenolato o ácido micofenólico
Agregar prednisona a esquemas sin corticoides
Anti Cd 20 (Rituximab) y/o inmunoglobulinas para disminuir títulos de anticuerpos, aún no cuentan con evidencia suficiente (14)

Injuria crónica del injerto renal

Toxicidad por inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina representan la gran paradoja del tratamiento inmunosupresor en medicina de trasplantes. Si bien, la prescripción de ellos ha mejorado sustancialmente la sobrevida de los trasplantes, su uso se complica con el desarrollo de daño funcional y estructural renal crónico, dependiente de las dosis utilizadas. Las alteraciones histopatológicas típicas también se observan en los riñones de pacientes trasplantados de otros órganos, constituyendo la prueba más clara de su efecto tóxico renal (15). Las lesiones inducidas por ciclosporina A y tacrolimus tienen el mismo patrón y son indistinguibles unas de otras (16). Las características fundamentales se describen en la Tabla 5.

Tabla 5. Nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina

Cuadro clínico indistinguible del rechazo crónico: deterioro lento de la función del injerto, hipertensión arterial, proteinuria
Diagnóstico: Biopsia renal indispensable, hallazgos histopatológicos más importantes (7): Fibrosis intersticial en bandas (también puede ser difusa) y atrofia tubular. Gloméruloesclerosis. Vasculopatía: esclerosis nodular hialina de las arteriolas. En algunos casos se encuentran signos de toxicidad aguda: vacuolización tubular, expansión isométrica de las células epiteliales tubulares y microangiopatía trombótica Ausencia de depósito de C4d en capilares peritubulares

Tabla 6. Tratamiento de la toxicidad por inhibidores de la calcineurina

Reducción de las dosis de anticalcineurínicos 1. Disminuya tacrolimus en forma progresiva hasta obtener concentraciones sanguíneas entre 4 y 6 ng/ml 2. Disminuya ciclosporina A en forma progresiva hasta concentraciones sanguíneas entre 100 y 150 ng/ml
Reemplazo de anticalcineurínicos por inhibidores de mTOR: sólo si la filtración glomerular estimada es > 40 ml/min y la excreción urinaria de proteínas, medida con la relación proteínas/ creatinina es < 500 mg/g creatinina (13)
Considerar reemplazo de azatioprina por micofenolato o ácido micofenólico: para potenciar la inmunosupresión
Optimizar dosis de micofenolato o ácido micofenólico

La diferenciación tan esquemática entre rechazo crónico mediado por anticuerpos y toxicidad por inhibidores de la calcineurina, en la práctica puede ser muy difícil, debido a la suma de las dos condiciones. Los títulos de anticuerpos anti HLA y el depósito de C4d indican agresión humoral (17) y se requerirá de un aumento de la inmunosupresión. En ausencia de depósitos de C4d y con lesiones patológicas típicas de toxicidad, se recomienda minimizar las dosis de ciclosporina A o tacrolimus, evitar la combinación anticalcineurínicos- inhibidores mTOR, porque potencian el efecto tóxico de los anticalcineurínicos o reemplazarlos, si las condiciones lo permiten, por inhibidores de mTOR (Tabla 6)

Para las dos entidades descritas es conveniente controlar los factores no inmunológicos (Tabla 7).

Tabla 7. Control de factores no inmunológicos de la injuria crónica del injerto

Proteinuria: reducción con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA)
Hipertensión arterial: tratamiento antihipertensivo. Meta PA < 130 / 80 mmHg
Tabaquismo: abstinencia
Hiperlipidemia: colesterol total < 200 mg/ml, LDL < 100 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl
Sobrepeso y obesidad: IMC < 27 kg/m ²
Resistencia a la insulina y diabetes mellitus: reducción de peso, HbA1c < 7.0 %

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS EN TRASPLANTE RENAL

Complicaciones tempranas

1. Infección de herida operatoria:

Se define como la salida de líquido purulento de la herida algunos días después del trasplante. De incidencia variable y entre los factores de riesgo más importantes se encuentran la obesidad, la diabetes y el no uso de profilaxis antibiótica. (14, 15). Las infecciones superficiales se tratan abriendo la herida y con curaciones, mientras que infecciones profundas pueden requerir aseo quirúrgico en pabellón y eventualmente antibióticos. En estos casos se debe descartar una fístula urinaria.

2. Hemorragia:

La hemorragia más allá de lo esperable, es decir cuando se requiere transfusión o se produce inestabilidad hemodinámica, debe ser prevenida mediante una buena técnica quirúrgica, con un adecuado manejo del hilio renal en la cirugía de banco. También puede ocurrir en usuarios de ácido acetil salicílico, múltiples arterias, biopsias renales precoces o en rechazos hiperagudos (16-18). Grandes hematomas o hemorragias activas requieren exploración quirúrgica y se debe tener especial cuidado de no dañar la anastomosis uréter-vesical.

3. Hematuria:

La hematuria pueden observarse luego de una biopsia percutánea. Cuando esto ocurre de manera alejada luego de una biopsia, se debe descartar una fístula arterio-venosa (FAV) (19). Las FAV se diagnostican mediante arteriografía y pueden ser tratadas mediante embolización selectiva. Hematuria leve luego de un trasplante es frecuente y habitualmente no requiere tra-

tamiento. En casos de hematuria con coágulos que obstruyan la salida de la sonda Foley y/o produzcan retención urinaria se debe proceder a lavado vesical con una sonda uretral gruesa y eventualmente la instalación de una sonda de 3 vías para irrigar una vez que se ha demostrado la ausencia de coágulos en la vejiga (las sondas de 3 vías “previenen” la formación de coágulos, no los evacúan).

4. Hernia incisional:

Es la salida de contenido abdominal a través de un defecto a nivel del cierre de pared luego del trasplante (3-5%). Los factores de riesgo son los mismos de cualquier cirugía (obesidad, diabetes, mala técnica de cierre) y propios del trasplante como rechazo (con uso de altas dosis de esteroides) y el uso de inhibidores mTOR. El tratamiento es estándar con o sin uso de malla e idealmente cuando la función renal se haya estabilizado y se estén usando esteroides en dosis bajas. (14, 20, 21).

5. Fístula urinaria:

Es una complicación relativamente frecuente y ocurre en el 3-5% de los casos en que no se ha usado catéter doble J. (22-24). Puede ocurrir a nivel ureteral, vesical o en el parénquima renal y la causa más común es isquemia. (23, 25). Se diagnostica mediante TAC con contraste, cintigrama renal o pielografía endovenosa o directa. En fístulas pequeñas se puede tratar con la instalación de una nefrostomía y/o sonda uretrovesical con o sin la instalación anterógrada de un catéter doble J. En fístulas grandes se puede requerir exploración quirúrgica con reimplante ureteral cuando la fístula es distal o el uso del uréter nativo mediante una pielouretrostomía en necrosis ureterales completas con fístula proximal.

6. Trombosis arterial:

Es una complicación grave que compromete la viabilidad del injerto con una incidencia de 0,5% dentro de la primera semana del trasplante. Se produce principalmente por problemas técnicos y/o por aterosclerosis de los vasos donantes o receptores. Entre los factores de riesgo se encuentran: ruptura inadvertida de la íntima con disección arterial, mala técnica de sutura, oclusión mecánica de la arteria por discordancia entre el largo arterial y venoso (torsión), arterias múltiples y receptor pediátrico. Se sospecha con la aparición súbita de anuria (descartando obstrucción de la sonda Foley). Se diagnostica mediante el uso de Doppler y/o cintigrama renal y se confirma con angioTAC o arteriografía. Una vez diagnosticada o con alta sospecha, se debe proceder a exploración quirúrgica, sin embargo la mayor parte de las veces el tratamiento no es efectivo, requiriéndose nefrectomía del injerto.

7. Trombosis venosa:

Complicación igual de grave que la trombosis arterial, con una incidencia de 0,5 % en receptores adultos y 2,5% en receptores pediátricos. Se sospecha de la misma manera que la trombosis arterial y se diagnostica por Doppler. La exploración quirúrgica es siempre requerida aunque el éxito de la trombectomía es habitualmente infrecuente, requiriéndose nefrectomía del injerto. Se evita confeccionando una anastomosis amplia, evitando las hipotensiones bruscas y manejando adecuadamente los pacientes con historia conocida de hipercoagulabilidad.

Complicaciones tardías

1. Estenosis ureteral:

Se sospecha en casos de deterioro de la función renal asociado a dilatación proximal del sistema colector del injerto (hidronefrosis o hidroureteronefrosis). Su incidencia es del 5% y puede ocurrir en cualquier etapa del trasplante. Se diferencia de otras causas de hidronefrosis como el reflujo vésicoureteral y la obstrucción al tracto de salida de la vejiga como la que se produce en algunos casos de hiperplasia benigna prostática. Se produce generalmente por isquemia o errores técnicos y la mayor parte ocurren dentro del primer año post trasplante. Entre los factores de riesgo se encuentran: múltiples arterias, función retardada del injerto, infección por CMV o polioma (34). El tratamiento inicial incluye la instalación de una nefrostomía percutánea y control seriado de la función renal para determinar la presencia de daño crónico residual o no.

Mediante pielografía directa se determina la localización, el grado y el largo de la estenosis y el tratamiento puede ser percutáneo o transuretral con dilatación y/o instalación de un catéter doble J sobre una guía (con mejores resultados en estenosis cortas, precoces y distales) o mediante cirugía abierta con reimplante ureteral, pielovesicostomía o pieloureterostomía utilizando uréter nativo.

2. Reflujo y pielonefritis 2ª:

El reflujo vésico ureteral es frecuente luego de un trasplante (44) y varía según el tipo de neoinjerto y según el largo del túnel submucoso realizado. En casos de ITU baja, el riesgo de pielonefritis del injerto es de un 80% cuando hay reflujo y de sólo un 10% cuando no lo hay. Por lo anterior es importante realizar una buena técnica antireflujo en pacientes con alto riesgo de ITU baja como son las mujeres jóvenes sexualmente activas. En caso de pielonefritis recurrente asociada a reflujo, además de la profilaxis antibiótica, se puede plantear el tratamiento del reflujo mediante inyección endoscópica (45) si está disponible o mediante cirugía abierta con neoinjerto ureteral o pieloureterostomía si el uréter nativo no es refluente.

3. Litiasis urinaria:

Los cálculos renales pueden ser trasplantados con el riñón o adquiridos en el receptor y su incidencia es menos de un 1% de los trasplantes (46,47). Los cálculos normalmente se manifiestan cuando descienden al uréter y pueden producir hematuria, infección y lo más grave, obstrucción con insuficiencia renal post renal (por tratarse de un paciente monorreno). El diagnóstico se hace fundamentalmente con el uso de imágenes que no requieran contraste e/v como el pielotAC. En caso de cálculos que no se eliminen espontáneamente y que sean obstructivos, el tratamiento se inicia con la instalación de un catéter doble J y/o la instalación de una nefrostomía percutánea. Pequeños cálculos intrarenales pueden ser tratados con litotripsia extracorpórea. Cálculos más grandes, en especial cuando son mayores a 2 cm. de diámetro pueden ser tratados con nefrolitotomía percutánea o abierta. Los cálculos ureterales pueden ser tratados con litotripsia extracorpórea o mediante ureteroscopía. El manejo médico de la urolitiasis es similar a los pacientes no trasplantados y son fundamentales la ingesta de líquidos suficientes para mantener una diuresis de 24 horas mayor a 2 litros y un bajo consumo de sal. En estos pacientes se debe manejar adecuadamente el hiperparatiroidismo.

4. Estenosis de la arteria renal:

Su incidencia es aproximadamente de un 10% y normalmente se sospecha en casos de hipertensión arterial refractaria a manejo habitual o en casos de deterioro de la función renal no

explicable por otra causa (52, 53). Se diagnostica mediante eco Doppler cuando la velocidad de flujo es mayor a 2 m/s. El tratamiento incluye manejo médico con seguimiento de la función renal y normalmente se indica algún procedimiento cuando la estenosis es mayor al 70% del diámetro (54). El tratamiento de primera línea se realiza de manera percutánea con dilatación e instalación de stents vasculares en especial en estenosis distales y alineadas (33). La cirugía abierta se reserva para estenosis a nivel de la anastomosis, en caso de plicaturas arteriales y en caso de falla del tratamiento percutáneo e implica resección y reanastomosis. Se recomienda evitar el uso de vena safena como injerto arterial. Para evitar las estenosis se recomienda usar arterias con parche aórtico del donante, examinar la íntima arterial y recortar la arteria si fuera necesario, evitar anastomosis muy tensas y usar punch vascular (aortótomo) si es que no se dispone de parche del donante como en los donantes vivos.

5. Fístula arteriovenosa y pseudoaneurisma post biopsia:

Las fístulas arteriovenosas se ven en un 10% de los pacientes sometidos a una biopsia y se sospecha en casos de hematuria recurrente (55, 56). El diagnóstico se hace con eco Doppler y se confirma con angiografía o angi resonancia. La angiografía puede ser terapéutica en casos de hematuria persistente o cuando la fístula es mayor a 15 mm. En algunos casos puede regresar de manera espontánea (19). Los pseudos aneurismas son habitualmente de origen micótico y pueden ser fatales (57). Para evitar las fístulas se recomienda evitar punciones muy profundas en el hilio.

6. Linfocele:

Es una complicación relativamente frecuente con incidencias de hasta un 20% en que influye entre factores aspectos técnicos como la excesiva disección de los vasos ilíacos del receptor previo al implante, la obesidad y el uso de algunos inmunosupresores como los inhibidores MTOR (58-60). Normalmente son asintomáticos pero ocasionalmente pueden producir compresión ureteral o infección. Los linfoceles leves o que no producen obstrucción ureteral o de los vasos ilíacos normalmente no requieren tratamiento de lo contrario el tratamiento de elección es la marsupialización o ventana peritoneal laparoscópica. Si la cirugía laparoscópica no es posible o peligrosa, también se puede hacer abierta.

INFECCIÓN POR VIRUS POLIOMA

La prescripción de esquemas inmunosupresores potentes en pacientes con trasplante renal, ha disminuido la incidencia de crisis de rechazo agudo y aumentado la sobrevida de los injertos a corto y mediano plazo. Sin embargo, también ha aumentado la susceptibilidad de los pacientes a las infecciones y ha permitido la aparición, especialmente en los últimos diez años, de la nefropatía por virus polioma

Virus polioma

La familia de los virus polioma está compuesta por a lo menos dos tipos, denominados con las iniciales de los enfermos en quienes fueron descritos por primera vez en el año 1971, BK (VBK) y JC (VJC). El VBK se encontró en la orina de un paciente trasplantado de riñón que cursaba con una estenosis ureteral (1) y el VJC en el cerebro de un paciente fallecido a causa de una leucoencefalopatía multifocal progresiva (2).

Virus BK

El 80-90% de la población adulta presenta anticuerpos contra el VBK. La infección primaria ocurre durante la infancia, ya sea por vía gastrointestinal o respiratoria y es generalmente asintomática. El virus se localiza posteriormente en varios órganos, especialmente riñones y vías urinarias donde permanece en estado latente sin replicar o replicando a una tasa muy baja durante toda la vida. En el 7% de los adultos inmunocompetentes el virus se demuestra en la orina (3). En cambio, en pacientes inmunocomprometidos, la viruria oscila entre un 20 y 60% (4). En situaciones de intensa terapia inmunosupresora como ocurre en algunos pacientes trasplantados de riñón o de médula ósea, se crean las condiciones favorables para la replicación viral en el parénquima renal y en el endotelio urinario provocando una nefritis túbulointersticial, denominada también nefropatía por VBK, una cistitis hemorrágica o una estenosis ureteral. La prevalencia de nefropatía por virus poliooma varía entre un 1 y 10% en pacientes trasplantados de riñón (5), siendo el VBK el agente principal en más del 95% de los casos, el resto es causado por el VJC. La nefropatía por virus poliooma se asoció en un comienzo a la combinación tacrolimus, micofenolato y corticoides, sin embargo, se ha reportado en pacientes con variados esquemas inmunosupresores. El factor fundamental es la mayor intensidad de la terapia inmunosupresora. La nefropatía por VBK debe ser diagnosticada por biopsia renal y conduce, si no se disminuye la inmunosupresión, a la pérdida del injerto a consecuencia de una extensa atrofia tubular y fibrosis intersticial, en más del 50% de los casos diagnosticados (4).

Virus JC

El 56% de los adultos tiene anticuerpos contra el VJC (3). La infección primaria también se produce en la infancia y el virus puede replicar en el tejido renal de pacientes trasplantados de riñón, ocasionando aproximadamente el 5% de los casos de nefropatía por virus poliooma. La capacidad de replicación del VJC es mucho menor que la del VBK, determinando un mejor pronóstico de la nefropatía. No se han descrito pérdidas de injertos renales por nefropatía causada por VJC. La leucoencefalopatía multifocal progresiva observada en enfermos VIH infectados con VJC, rara vez se presenta en pacientes trasplantados renales.

Nefropatía por virus poliooma: estudio y diagnóstico (Tablas 1 y 2, Figura 1 y 2)

El diagnóstico precoz de la nefropatía por virus poliooma y las medidas terapéuticas centradas en una disminución de la inmunosupresión, han reducido la pérdida de los injertos renales por esta causa, a menos de un 10%. La clave para el diagnóstico oportuno está en la vigilancia de la aparición de células “decoy” en orina (Figura 1). Estas células son la expresión de la replicación viral, pues han incorporado partículas virales en su núcleo. Si bien, es un método simple con una sensibilidad de un 100%, su especificidad para el diagnóstico de la nefropatía es de sólo 71% (7). La replicación viral y el desarrollo de la nefropatía en sus etapas iniciales, antecede a la elevación de la concentración de creatinina en plasma, motivo por el cual es necesario el control rutinario de células “decoy” en los primeros dos años después del trasplante, período donde la incidencia de esta patología es mayor (Tablas 1-2). La confirmación de la viruria con técnica de PCR en tiempo real no tiene mayor importancia en el diagnóstico de la nefropatía por virus poliooma, debido a que el valor predictivo del compromiso renal, lo otorga la cuantía de la replicación viral en la sangre (viremia) (Tabla 1). La viruria sólo adquiere importancia para la diferenciación de la replicación de VBK, VJC o ambos (8). Diagnosticada la presencia de células “decoy” en orina, se debe evaluar viremia, si ésta resulta positiva, se debe completar el estudio con biopsia renal para establecer el diagnóstico de certeza y descartar rechazo, con el fin de poder disminuir la intensidad del tratamiento inmunosupresor (Figura 2).

En los últimos años se ha reconocido a la nefropatía por virus polioima como factor de riesgo de tumores renales y urogenitales.

Tabla 1. Nefropatía por virus polioima en trasplante renal.

Prevalencia: 1-10%, >95% VBK, <5% VJC
¿Cuándo? 95% en los primeros 2 años, 5% entre 3 y 5 años
Factores predisponentes: tratamiento inmunosupresor triasociado (anticalcineurínico - micofenolato o ácido micofenólico - corticoides), tratamiento antirrechazo (corticoides, anticuerpos policlonales) (6), incompatibilidad HLA, isquemia fría prolongada, edad > 50 años, género masculino, receptor seronegativo para virus polioima
Diagnóstico: células “decoy” en orina, viremia, biopsia renal
Células “decoy”: células infectadas por virus polioima, presentan inclusiones nucleares basófilas que pueden llegar a ocupar la totalidad del núcleo (figura 1)
Viremia: presente en aproximadamente el 50% de los pacientes con células “decoy” en orina. Significativo valor predictivo de nefropatía por virus polioima de acuerdo a la replicación viral determinada: < 10 ⁴ copias/ml 4.8%, > 10 ⁵ copias/ml 64.5% (4)
Biopsia renal: entrega el diagnóstico de certeza de nefropatía por virus polioima. Indispensable para el diagnóstico diferencial y la decisión terapéutica

**Tabla 2. Estudio de infección por virus polioima (basado en Ref. 9):
Determinación de células “decoy” en orina**

¿Cuándo? examen de rutina a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses post trasplante.
Diagnóstico diferencial de la disfunción del trasplante renal: cada vez que se detecte un aumento “inexplicable” de la concentración de creatinina plasmática
Cada vez que se efectúe una biopsia del trasplante renal
1 y 2 meses después de un tratamiento antirrechazo
Diagnóstico diferencial de hidronefrosis o hematuria
Cáncer renal y urogenital

Figura 1. Células “decoy” en orina: se aprecian núcleos basófilos con aspecto de vidrio esmerilado
(Gentileza Dr. Alberto Fierro y Dr. Luis Contreras)

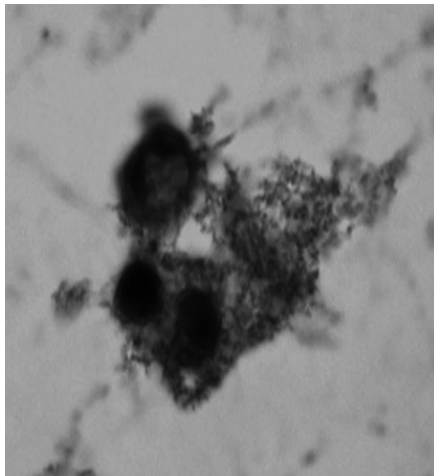
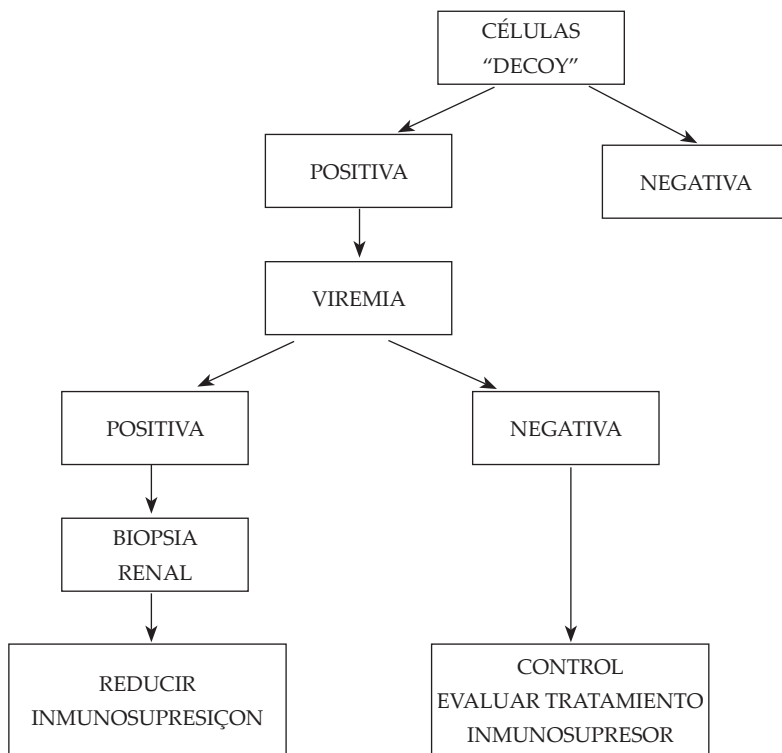


Figura 2. Investigación y manejo general de nefropatía por virus polioma



La biopsia renal permite establecer el diagnóstico de la nefropatía por polioma, el pronóstico de acuerdo a los patrones histológicos descritos en la Tabla 3 y el diagnóstico diferencial. Los patrones son evolutivos si no se adoptan las medidas terapéuticas correspondientes. El infiltrado inflamatorio puede confundirse con rechazo del aloinjerto. La evaluación del tejido renal con microscopía electrónica y técnicas de histoquímica permiten certificar el diagnóstico

Tabla 3. Nefropatía por polioma: hallazgos histológicos

Patrón A: cambios virales citopáticos con alteraciones renales mínimas
Patrón B: cambios virales citopáticos acompañados de áreas focales o multifocales de atrofia tubular, fibrosis intersticial e inflamación, cuantificadas como sigue: B1 <25%. B2 26-50%. B3 > 50%
Patrón C o estado terminal de nefropatía por polioma: Escasos cambios citopáticos virales en tejido renal esclerosado, extensa atrofia tubular y fibrosis intersticial

Prevención y tratamiento

La alta prevalencia de seropositividad a los dos tipos de virus polioma en la población, tanto adulta como infantil, acrecienta las posibilidades de traspaso viral con el trasplante renal, haciéndose imposible la selección de sólo donantes seonegativos. La mejor prevención de la replicación viral consiste en evitar esquemas inmunosupresores agresivos en pacientes de bajo riesgo inmunológico. También se previene el desarrollo de estados avanzados de la nefropatía por polioma mediante el diagnóstico oportuno y precoz, basado en la detección rutinaria de células “decoy” en orina.

El tratamiento consiste en disminuir la intensidad de la inmunosupresión (Tabla 4), con lo cual desaparecen las células “decoy” en aproximadamente el 90% de los pacientes. Muchos centros han intentado medidas terapéuticas adicionales, sobre todo en pacientes en los que persiste la viremia o las células “decoy” y/o presentan un deterioro progresivo de la función del trasplante atribuible a la nefropatía por virus polioma. La reducción de la inmunosupresión, teniendo el diagnóstico de certeza, es segura, se describen crisis de rechazo agudo reversibles al tratamiento habitual en el 10% de los pacientes (4). Se han intentado agentes con acción antiviral in vitro como leflunomida (reemplazo de micofenolato por leflunomida), cidofovir y quinolonas, y también la administración de altas dosis de inmunoglobulinas. Todos estos tratamientos son más bien empíricos y su efectividad es difícil de evaluar porque van acompañados de la disminución de la inmunosupresión. La FDA no ha aprobado su uso en ese contexto.

Tabla 4. Tratamiento de la nefropatía por virus polioma

Reducción de la inmunosupresión: 1. disminuya la dosis de micofenolato o ácido micofenólico en un 50% 2. Disminuya la dosis de tacrolimus en forma progresiva hasta obtener concentraciones sanguíneas entre 4 y 6 ng/ml 3. Suspenda y reemplace micofenolato o ácido micofenólico por corticoides o azatioprina si persisten células “decoy” a los 6 meses de haber modificado el tratamiento
Alternativas: 1. reemplazo de tacrolimus por ciclosporina A: concentraciones sanguíneas entre 100 y 150 ng/ml 2. Reemplazo de tacrolimus por sirolimus o everolimus (evidencia insuficiente)

EMBARAZO DESPUÉS DE UN TRASPLANTE

GUÍAS DE MANEJO

En el año 1958 se documentó por primera vez un embarazo exitoso post trasplante. Hoy en día sabemos que las mujeres receptoras de trasplante de órganos sólidos son capaces de tolerar el embarazo y en la mayoría de los casos el resultado es exitoso tanto para la madre como para el neonato y el injerto. El embarazo es una parte más de los beneficios que aporta el trasplante, aunque existen todavía algunas dudas sobre los efectos del mismo en la madre y en el feto.

Las pacientes con enfermedad renal crónica avanzada presentan una disfunción hipotálamo-gonadal que confiere infertilidad en prácticamente todos los casos, pero 6 meses después del trasplante esta disfunción gonadal desaparece y se inician las posibilidades de concepción.

La tasa de embarazo después de un trasplante fluctúa entre un 5 y 10%. También es evidente que siguen siendo motivos de preocupación la seguridad del embarazo para la madre y su trasplante; así como los potenciales efectos adversos de los múltiples medicamentos y condiciones comórbidas sobre el neonato.

Los datos más documentados están dados en pacientes con trasplante renal, por lo que la información estará dada principalmente en relación a estos.

Problemas durante el embarazo:

Abortos espontáneos o terapéutico	24 – 34%,
Hipertensión arterial crónica	75%
Preeclampsia	30 %
Prematuridad	50%
Restricción de crecimiento fetal	30 – 50%
Rechazo del trasplante	5-10%
Parto prematuro (<34 semanas)	40%
Infecciones urinarias	35%
Muerte neonatal	5%

Embarazo y trasplante renal

Las etiologías comunes de la insuficiencia renal en los candidatos a un trasplante incluyen: glomerulonefritis (41%), diabetes (16%), enfermedad poliquística (13%), hipertensión (12%), pielonefritis o nefritis intersticial (6%) y otras (12%).

El riñón trasplantado es un aloinjerto, por lo común su pérdida se debe al rechazo.

El rechazo agudo es una respuesta inmune mediada por células T helper; a menudo es reversible y ocurre en los 3 meses siguientes al trasplante, rara vez pasado un año; el diagnóstico puede hacerse con el aumento de la creatinina o de manera definitiva con biopsia. El rechazo crónico ocurre pasado más de 1 año del trasplante, es multifactorial, no tratable y lleva a la pérdida del injerto.

Hipotéticamente, el embarazo es un estado en el cual la capacidad de la respuesta inmune está disminuida, por lo que decrece el riesgo de rechazo, no obstante; éste ocurre en un 5 – 10 % de los embarazos.

Criterios para considerar el embarazo en receptoras de trasplante

Las recomendaciones que tanto el Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Trasplantation como las guías Europeas preconizan para plantearse un embarazo después del trasplante renal son:

1. Función renal estable y con creatinina menor a 1,5 mg/ dl (< 133 umol/L)
2. No episodios de rechazo agudo en los últimos seis meses.
3. Presión arterial normal o controlada con un solo fármaco antihipertensivo.
4. Proteinuria < 0,5 g / día.
5. Ecografía del injerto renal normal.
6. Inmunosupresión recomendada: Prednisona < 15 mg/día; azatioprina < 2 mg/kg/día; ciclosporina o tacrolimus en niveles terapéuticos.

Factores pronósticos

Maternos

- Enfermedad original (riesgo genético de transmisión).
- Comorbilidades (Hipertensión, diabetes, insuficiencia renal).
- Pronóstico materno a largo plazo.

Fetales

- Adecuación fisiológica de la madre (cardíaca, renal, control glicémico, etc.)
- Exposición a medicamentos.
- Exposición a infecciones (CMV, hepatitis, bacteriana).

Injerto

- Adecuación a la sobrecarga del embarazo y necesidades del feto.
- Mantención del "equilibrio inmunológico"
- Exposición a infecciones.

Inmunosupresión y embarazo

La prevalencia de malformaciones estructurales según el Registro Americano es de 4-5%, muy parecido al 3% de las series de embarazo en población general, y aunque no se ha podido demostrar un patrón de malformación asociado a prednisona, azatioprina o anticalcineurínicos, sí se han descrito algunas malformaciones relacionadas con la toma de micofenolato mofetil por lo que se aconseja su suspensión antes de la concepción

Ciclosporina

Desde el comienzo de la década de 1980 la ciclosporina A (Cy A) ha sido la base del tratamiento de mantenimiento. La Cy A inhibe específicamente los linfocitos T helper que inician la respuesta inmune. Es liposoluble, depende de los ácidos biliares para su absorción y su biodisponibilidad es variable. Las dosis de la Cy A se ajustan por medio de los niveles sanguíneos mínimos. Es potencialmente nefrotóxica, sin embargo, los datos a largo plazo sugieren

que con niveles apropiados, no causa un deterioro progresivo de la función renal. No ha sido asociada a malformaciones congénitas.

Si se relaciona con hepatotoxicidad, diabetes gestacional y restricción del crecimiento intrauterino. Este medicamento aumenta la producción de tromboxano y endotelina, implicados en la patogénesis de la preeclampsia. La ciclosporina o tacrolimus elevan, también, la concentración de ácido úrico en la sangre. No está contraindicada durante el embarazo.

Tacrolimus

El tacrolimus FK506 tiene un mecanismo de acción similar al de la Cy A, pero es más potente, ambos son categoría C. Se han producido efectos tóxicos y fototoxicidad en estudios en animales, pero con dosis más elevadas que las del espectro terapéutico. No está contraindicado durante el embarazo.

Corticoides

Los corticoides tienen amplios efectos inmunosupresores ya que inhiben todos los tipos de leucocitos. Las complicaciones incluyen diabetes que puede requerir insulina, necrosis aséptica, enfermedad ulcerosa péptica y alteraciones psiquiátricas. No están contraindicados durante el embarazo.

Azatioprina

La azatioprina es un inhibidor del metabolismo de las purinas. Uno de los efectos tóxicos es la producción de neutropenia. Es un fármaco de categoría D. Puede producir efectos lesivos a nivel genético. Tiene contraindicación relativa durante el embarazo.

Micofenolato

Un agente nuevo es el micofenolato mofetil, inhibidor del metabolismo de las purinas para tratamiento de mantenimiento. Parece tener acción sinérgica con la Cy A y el FK506 y puede reducir la incidencia del rechazo crónico. La recomendación actual es que las mujeres receptoras que toman este fármaco no queden embarazadas. Contraindicado durante el embarazo.

Complicaciones del trasplante

La inespecificidad de los agentes inmunosupresores permite que los receptores de un trasplante estén en situación de riesgo de adquirir infecciones oportunistas.

El problema infeccioso más común es el citomegalovirus (CMV). La transmisión vertical puede resultar de una infección transplacentaria, de exposición a secreciones durante el parto o lactancia. Los fetos contagiados pocas veces tienen secuelas graves. El riesgo de infección grave de la lactancia materna es excepcional.

La hipertensión arterial crónica se presenta hasta en un 75 % de los receptores. Las causas son multifactoriales: la enfermedad renal original, la estenosis arterial del trasplante, el rechazo crónico y los efectos de los fármacos. En un 30 a 50 % se presenta preeclampsia.

El diagnóstico diferencial de preeclampsia se realiza con rechazo renal agudo, pielonefritis, glomerulonefritis recurrente, síndrome hemolítico urémico y nefrotoxicidad por ciclosporina.

El tratamiento durante el embarazo incluye Alfametildopa, Hidralazina y betabloqueadores. En el tratamiento hay que considerar a los inhibidores de los canales de calcio, porque pueden contrarrestar el efecto vasoconstrictor de la Cy A. El tratamiento definitivo de la preeclampsia es la interrupción del embarazo.

Los receptores de un trasplante están en una situación de mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel, trastornos linfoproliferativos postrasplante, cáncer de células escamosas y cánceres de tracto genital, las que durante el embarazo deben tratarse con las medidas habituales para ello.

Resultado de los Embarazos

Se ha descrito que el embarazo no afecta la función del riñón trasplantado ni su supervivencia, siempre cuando se mantenga estable antes de la gestación. Las mujeres con creatinina sérica mayor a 2.5 mg/dL tienen tres veces más riesgo de sufrir rechazo renal durante el embarazo, no así cuando es menor de 1.5 mg/dL.

El resultado materno y perinatal en pacientes con preeclampsia depende de la edad gestacional, gravedad del proceso, número de fetos y enfermedades preexistentes.

Se ha observado una incidencia más elevada de restricción del crecimiento intrauterino en las receptoras tratadas con Cy A.

En los siguientes cuadros se compara los resultados neonatales, factores comorbidos maternos y complicaciones neonatales; informadas en nacidos vivos de mujeres receptoras inmunosuprimidas con Cy A v/s otros inmunosupresores.

Cuadro 1: Resultados en neonatos de mujeres receptoras de trasplante renal

	Cy A	No Cy A
Edad gestacional media (semanas)	35,6	36,2
Peso al nacer medio (g)	2407	2684
Prematuros (< de 37 semanas)	56%	52%
Bajo peso al nacer (< a 2500 g)	56 %	52 %
Complicaciones neonatales	22 %	30 %
Mortalidad neonatal	1 %	2 %

Cuadro 2: Complicaciones neonatales informadas en nacidos vivos de mujeres receptoras renales

Cy A	No Cy A
Policitemia, hipoglucemia, Ictericia, convulsiones	Temblor
SDR	Neumonía, ictericia
Apnea, metatarsus adductus,	SDR, sepsis
Inmunodeficiencia	Apnea
Malformación renal	Ventriculomegalia
Comunicación interventricular	Hipoglucemia
Hemorragia intracerebral	Hemorragia intracerebral,
Enterocolitis necrotizante	Hipoplasia medular
Conducto arterioso persistente,	Aspiración de meconio
Insuficiencia renal	Déficit auditivo
Aspiración de meconio	Policitemia
Reflujo gastroesofágico	Infección por CMV
	Craneosinostosis, hipoplasia del lóbulo frontal
	Anormalidad hipofisiaria

Cuadro 3: Factores comórbidos y resultados maternos

	Cy A (%)	No Cy A (%)
Hipertensión tratada con fármacos previa al embarazo	51,7	18,5
Diabetes previa al embarazo	11,7	4,3
Preeclampsia	24,8	20,7
Parto por cesárea	66,7	63,4

Manejo preconcepcional

Se sabe que la función sexual se recupera entre 6-7 meses y un año tras el trasplante de órgano sólido, aconsejándose en general, que para poder optar a un embarazo el tiempo mínimo debe ser de 6 meses a 2 años, tiempo que ha de estar estable y sin haber sufrido reacciones de rechazo. Estas medidas incluyen:

1. Historia clínica detallada, acerca sobre todo, de que enfermedad de base ha originado el trasplante y así conocer si puede tener una base genética.
2. Exploración ginecológica que incluya toma de PAP.
3. Pesquisa serológica: TORCHS, VHB, VHC, VIH.
4. Valoración de medicamentos que toma y suspender los teratogénicos: IECA, Inmunosupresores (micofenolato de mofetilo, sirólimus).
5. Pruebas funcionales del órgano transplantado.
6. Método anticonceptivo (especialmente de barrera)
7. Suplementar con ácido fólico previo a la concepción.

Manejo de las pacientes durante el embarazo

El manejo de la paciente embarazada debe ser realizado con un equipo multidisciplinario que incluya médico perinatólogo, transplantólogo, médico internista y neonatólogo.

1. Atención y vigilancia prenatal:

Determinar el nivel y la estabilidad de la función del injerto. En conjunto, un nivel de creatinina sérica menor a 1,5 mg/ dl y una inmunosupresión estable con un seguimiento sin rechazo son factores favorables.

2. Inmunosupresión:

Se hace necesario monitorizar los niveles sanguíneos de los medicamentos que utiliza y ajustar las dosis a media que se vayan sucediendo los cambios en el volumen sanguíneo y en la función renal propios del embarazo, y en el puerperio volver a las dosis iniciales de antes del embarazo.

Hay acuerdo general en cuanto a que cualquiera que sea el régimen inmunosupresor, es probable que la mujer continúe con este, siempre y cuando se mantenga una vigilancia seriada.

3. Hipertensión:

Monitorizar la aparición de preeclampsia, ya que ocurre en el 25 a 30 % de los casos. Si aparece manejo hospitalizado y tratamiento según los criterios obstétricos.

4. Control prenatal:

- Se recomienda visita cada dos semanas, luego semanal desde el final de segundo trimestre.
- Los estudios de laboratorio deben incluir: creatinina, electrolitos séricos, hemograma, nivel del inmunosupresor y urocultivo. Mensualmente se debe solicitar: función hepática, nivel de proteínas séricas, calcio y fósforo. Se deben estudiar los títulos de anticuerpos para CMV y HSV.
- Ecografía a partir de las 24 semanas y en los casos de sospecha de Restricción de crecimiento fetal.
- Evaluación de la unidad fetoplacentaria.
- Solicitud de doppler de arterias uterinas para la pesquisa de preeclampsia 12 -24 semanas.
- En todas las pacientes Rh negativas se debe detectar en forma seriada anticuerpos Rh ya que se pueden sensibilizar por el trasplante. Se debe administrar anticuerpos anti RH a las 28 semanas y después de cualquier procedimiento invasivo.

5. Rechazo del injerto:

El incremento en los niveles de creatinina sérica justifica una investigación. Es difícil determinar en forma clínica y debe apoyarse en ecografía. La biopsia renal está contraindicada durante el embarazo.

6. Vía de parto:

Se recomienda parto vaginal y la cesárea estaría indicada por razones obstétricas habituales.

Es importante prescribir antibióticos profilácticos e hidrocortisona (100 mg) por vía intravenosa cada 6 a 8 h, durante el trabajo de parto y en las primeras 24 a 48 h del puerperio, para prevenir el rechazo renal agudo posparto.

Los episodios de rechazo renal agudo son comunes (9-14.5%) y pueden ocurrir después del parto; por tanto, las dosis de inmunosupresores deben ajustarse inmediatamente después del mismo.

7. Anestesia:

No está contraindicada la anestesia regional.

8. Lactancia materna:

La lactancia materna estaría contraindicada por el uso de inmunosupresores, por el potencial tóxico de estos fármacos.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN TRASPLANTE RENAL

CONSIDERACIONES GENERALES

La hipertensión arterial es el aumento sostenido de la presión arterial sistólica (PAS) a valores iguales o mayores de 140 mmHg y/o a cifras iguales o mayores de 90 mmHg para la presión diastólica (PAD). También se expresa en la población general, sobre todo en el adulto mayor de 60 años, en la forma de hipertensión sistólica aislada. Este tipo de hipertensión se caracteriza por un aumento de la presión de pulso (presión sistólica menos presión diastólica), la que se correlaciona directamente con un mayor riesgo de complicaciones vasculares cardiacas y cerebrales (1). El Comité Americano de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de los Valores Elevados de Presión Arterial sugiere en su séptimo informe una clasificación operativa de la presión arterial, fundada en el riesgo de complicaciones vasculares y en implicancias terapéuticas (Tabla 1) (2). Esta clasificación introduce la condición de prehipertensión para personas con PAS entre 120 y 139 mmHg y/o PAD entre 80 y 89 mmHg, para las que se recomienda modificar estilos de vida tendientes a evitar la progresión a cifras de hipertensión, y tratamiento antihipertensivo farmacológico si hay condiciones clínicas asociadas como diabetes mellitus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica.

Tabla 1. Definición y clasificación de los valores de PA en adultos > 18 años (mmHg)

Definición	PAS	PAD
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120 - 139	80 - 89
Hipertensión		
Grado 1	140 - 159	90 - 99
Grado 2	≥ 160	≥ 100

En los menores de 18 años, se considera hipertensión arterial a los valores sistólicos y/o diastólicos promedios por sobre el percentil 95 de acuerdo a la edad, género y talla (3,4).

Los valores de presión deben ser confirmados en por lo menos dos visitas.

Prevalencia

En la población general la hipertensión tiene una prevalencia entre 25 y 30%. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud efectuada el año 2003, registra una de 33.7%, la que alcanza a 53.7 % en la población de 45 a 64 años de edad (5) En los pacientes trasplantados de riñón, la prevalencia es considerablemente mayor llegando hasta un 90% (6). Las causas específicas de esta diferencia se atribuyen especialmente, entre otros, a los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor y a la injuria crónica del injerto renal. (Tabla 2)

Tabla 2. Causas de hipertensión arterial en trasplante renal

Tratamiento inmunosupresor: Ciclosporina A, tacrolimus, corticoides
Injuria crónica del injerto renal
Rechazo agudo
Recurrencia de glomerulopatía en el injerto
Glomerulopatía “de novo”
Diabetes mellitus post trasplante
Estenosis arteria /s renales del trasplante

Hipertensión arterial: factor de riesgo de complicaciones vasculares cardíacas y cerebrales y de injuria crónica del trasplante renal

La hipertensión arterial es un reconocido factor de riesgo de muerte por accidente vascular encefálico y por infarto agudo del miocardio. El riesgo se acrecienta a medida que aumenta la edad de la población. El riesgo de accidente vascular encefálico con PAS de 160 mmHg, comparado con 115 mmHg, es 6 veces mayor para las personas entre 50 y 59 años y 32 veces mayor para los pacientes de 60 a 69 años con PAS de 180 mmHg. Para infarto agudo del miocardio el riesgo es 4 y 20 veces mayor para las dos poblaciones estudiadas (7) En trasplantados de riñón, el riesgo es aún mayor, debido a que estos pacientes presentan disfunción renal, la que constituye un factor de riesgo independiente de muerte y de complicaciones cardiovasculares (8).

La hipertensión arterial se asocia a una mayor incidencia de enfermedad renal crónica (9) y en receptores de trasplante renal, incrementa el riesgo de pérdida del injerto (10), tanto para la hipertensión sistólica, como para los valores de presión diastólica mayores de 90 mmHg e incluso entre 80 y 90 mmHg. El riesgo de disfunción del trasplante al año, se duplica con PAS > 180 mmHg y aumenta en un 42% con PAD > 110 mmHg (11). Las complicaciones son más frecuentes si se asocian otros factores de riesgo, ejerciendo un efecto multiplicador, como el hábito de fumar 7 veces, la hipercolesterolemia 6 veces y la diabetes mellitus 4 veces. Estos datos adquieren especial importancia, si se considera que sólo el 12% de los hipertensos detectados en una muestra representativa de la población chilena tenía PA < 140/90 mmHg (5).

Recomendaciones generales para el control y el tratamiento de la hipertensión arterial en trasplante renal (Tabla 3).

Tabla 3. Presión arterial en trasplante renal: recomendaciones generales

Estimule cambios de estilos de vida. Eduque hábitos de vida saludables (Tabla 5 y 6)
Controle la presión arterial en cada consulta
Confirme aumento de la PA en dos consultas sucesivas si PA \leq 160/100 mmHg
Considere tratamiento antihipertensivo inmediato si PA \geq 160/100 mmHg
Evalúe factores de riesgo cerebro y cardiovasculares (Tabla 4)
Evalúe condiciones clínicas asociadas (Tabla 7)
Mantenga PAS < 130 mmHg y PAD < 80 mmHg, < al percentil 90 en menores de 18 años (4).
Considere monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) en hipertensión episódica, hipertensión resistente, evaluación de tratamiento antihipertensivo, especialmente si se sospecha hipertensión durante el sueño o el paciente da cuenta de síntomas sugerentes de hipotensión.

Se recomienda modificar los estilos de vida perjudiciales por hábitos saludables para reducir factores de riesgo de complicaciones vasculares modificables y contribuir al control de los valores elevados de presión arterial (Tabla 4, 5 y 6). La presión arterial se debe medir en todas las consultas con el fin de definir la condición del paciente en cuanto a cifras de presión arterial: normal, prehipertensión o hipertensión en sus dos grados. La ponderación de las cifras de presión arterial se debe acompañar de la evaluación de los factores de riesgo (Tabla 4) y de las condiciones clínicas asociadas (Tabla 7) para adoptar la mejor decisión terapéutica. En general, cualquier esquema antihipertensivo es adecuado si logra el objetivo de PA < 130 / 80 mmHg. Sin embargo, existen algunas indicaciones específicas como la prescripción de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) en pacientes con proteinuria, microalbuminuria o diabetes mellitus, diuréticos en insuficiencia cardíaca o bloqueadores de los canales de calcio en pacientes con hipertensión sistólica o angina de pecho estable o el uso de CPAP en el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Tabla 4. Factores de riesgo cerebro y cardiovasculares

Edad. Hombres > 55, mujeres > 65 años
Tabaco
Obesidad IMC > 30 kg/m ²
Sedentarismo
Dislipidemia
Microalbuminuria (albúmina / creatinina 30-300 mg/g)
Historia familiar de muerte cardiovascular prematura

Tabla 5. Estilos de vida saludables

Abstinencia de tabaco
Baja de peso, reducción de calorías y grasas saturadas
Restricción de sodio en la dieta: 2.3 g Na = 5.8 g de NaCl
Aumento de potasio en la dieta mediante el consumo de frutas y verduras: 3.5 g K
Ejercicios aeróbicos: > 30 min al día
Disminución de la ingesta de alcohol: 20 – 30 g al día

Tabla 6. Impacto de los cambios de estilo de vida en la disminución de la PAS

Baja de peso	5 – 10 mmHg por la reducción de cada 10 kg
Restricción de sodio en la dieta	2 – 8 mmHg
Aumento de potasio en la dieta	2 – 6 mmHg
Ejercicios aeróbicos: (caminar rápido)	4 – 9 mmHg
Disminución de la ingesta de alcohol:	2 – 4 mmHg

Tabla 7. Condiciones clínicas asociadas

Resistencia a la insulina y diabetes mellitus
Insuficiencia coronaria
Insuficiencia cardiaca
Enfermedad renal crónica (ERC): Filtración glomerular (FG) < 60 ml / min. También se considera ERC a FG > 60 ml / min con evidencias de daño renal como albuminuria, proteinuria, microhematuria, imágenes renales anormales o alteraciones histológicas (12).
Insuficiencia vascular cerebral
Enfermedad vascular periférica
Apnea del sueño

Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento debe considerar las medidas no farmacológicas y la terapia con medicamentos antihipertensivos. En pacientes con prehipertensión, la terapia farmacológica se considera si presentan condiciones clínicas asociadas. Por lo menos una, la enfermedad renal crónica siempre está presente en los pacientes trasplantados de riñón y por lo tanto, requieren de tratamiento farmacológico. La elección de los antihipertensivos depende de las disponibilidades y del análisis cuidadoso de las comorbilidades. Se recomienda elegir medicamentos de vida media prolongada para lograr una buena adherencia y un efecto sostenido en el tiempo. Elegida la terapia, ésta debe ser evaluada cada dos semanas para modificar dosis, decidir combinaciones y evaluar efectos secundarios para reemplazar medicamentos. En la Tabla 8 se describen las recomendaciones generales en cuanto a tratamiento antihipertensivo en pacientes trasplantados de riñón.

Tabla 8. Tratamiento medicamentoso antihipertensivo en trasplante renal.
Recomendaciones generales

PA normal: sin tratamiento
Prehipertensión: Un antihipertensivo. Evaluación a las dos semanas para decidir aumento de la dosis o combinación de fármacos.
Hipertensión grado I: Un antihipertensivo. Evaluación a las dos semanas para decidir aumento de la dosis o combinación de fármacos.
Hipertensión grado II: Combinación de dos antihipertensivos. Evaluación a las dos semanas para decidir aumento de las dosis o combinación de 3 o más fármacos.
Prescriba antihipertensivos de vida media prolongada: De toma 1 vez al día
Prescriba combinaciones sinérgicas: Diurético + IECA o ARA, bloqueador de canales de calcio + IECA o ARA, diurético + beta-bloqueador, bloqueador de canales de calcio + beta-bloqueador, alfa + beta-bloqueador.
Evite combinaciones menos sinérgicas: Diurético + bloqueadores de canales de calcio, IECA o ARA + beta-bloqueador.
Al combinar tres antihipertensivos: 1 debe ser un diurético
Informe acerca de los beneficios, precauciones y efectos secundarios del tratamiento

En la Tabla 9 se resumen las indicaciones, los efectos secundarios y las precauciones a tener en cuenta con los diversos fármacos antihipertensivos.

Tabla 9. Características principales e indicaciones de las familias de fármacos antihipertensivos más comunes

Tiazidas: Hidroclorotiazida
Indicaciones preferentes: Edad > de 55 años, insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica, hipertensión sistólica, síndrome edematoso, hiperkalemia. Puede prescribirse en pacientes con FG < 40 ml / min (13).
Efectos adversos: Hipomagnesemia, hiperuricemia, hiponatremia, hipokalemia, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, arritmias, disfunción sexual masculina
Precauciones: Efectos secundarios mínimos en dosis bajas. Dosis habitual de hidroclorotiazida 12.5-25 mg.
IECA
Indicaciones preferentes: Enfermedad renal crónica con proteinuria o microalbuminuria, insuficiencia renal crónica, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica, enfermedad coronaria, infarto del miocardio previo, accidente vascular encefálico previo, poliglobulia post trasplante.
Efectos adversos: Hiperkalemia, deterioro de función renal, (se puede tolerar un aumento de hasta un 30% de la concentración de creatinina, un aumento mayor obliga a descartar estenosis de arteria /s renales del injerto), tos 7 – 20%, edema angioneurótico.
Precauciones: Control de K y creatinina 5 – 7 días después de haber iniciado el tratamiento con filtración glomerular < 30 ml / min, insuficiencia renal aguda y/o edema pulmonar en estenosis de arteria renal del injerto.
ARA
Indicaciones preferentes: Mismas que IECA.
Efectos adversos: Hiperkalemia, deterioro de función renal.
Precauciones: Control de K y creatinina 5 – 7 días después de haber iniciado el tratamiento con filtración glomerular < 30 ml / min, insuficiencia renal aguda y/o edema pulmonar en estenosis de arteria renal del injerto.
Bloqueadores de canales de calcio
Indicaciones preferentes: Edad > de 55 años, enfermedad coronaria, angina crónica estable, hipertensión sistólica, enfermedad vascular periférica.
Efectos adversos: Síndrome edematoso, mareos, enrojecimiento y calor facial.
Precauciones: Aumento de las concentraciones sanguíneas de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A, tacrolimus), especialmente los no dihidropiridínicos (diltiazem, verapamilo), no utilizar preparados de acción corta, edemas no responden a diuréticos.
Beta-bloqueadores
Indicaciones preferentes: Enfermedad coronaria, angina crónica estable, infarto del miocardio previo, insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica, taquicardia supraventricular, taquicardia de reposo.
Efectos adversos: Dislipidemia, intolerancia a la glucosa, fatiga, disminución de la tolerancia al esfuerzo.
Precauciones: Contraindicados en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular de 2º y 3er grado, enfermedad vascular periférica y fenómeno de Raynaud.
Antagonistas de la aldosterona: Espironolactona

Indicaciones preferentes: Insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica, infarto del miocardio previo, obesidad, síndrome edematoso, hipertensión resistente.
Efectos adversos: Hiperkalemia, ginecomastia masculina.
Precauciones: Mayor riesgo de hiperkalemia con FG < 30 ml / min y en combinación con IECA o ARA.

Vasodilatadores y bloqueadores alfa adrenérgicos
Indicaciones preferentes: De uso reducido, en combinación con beta-bloqueadores.
Efectos adversos: Taquicardia, hipotensión ortostática, mareos, síncope.
Precauciones: No aptos para monoterapia, no combinar con bloqueadores de canales de calcio.

Hipertensión por estenosis de la arteria o arterias renales del injerto

Se debe sospechar frente a un deterioro súbito de la función del injerto después de la administración de un IECA o ARA, en casos de hipertensión resistente y en pacientes con hipertensión y signos de edema pulmonar agudo. Diagnóstico: Ecografía Doppler. Tratamiento: Angioplastia y “stent”.

Dislipidemias

Consideraciones generales

Las alteraciones de los lípidos también son factores de riesgo de complicaciones cerebro y cardiovasculares. En pacientes trasplantados de riñón, la reducción de las concentraciones de colesterol LDL disminuye la mortalidad cardiovascular (1). Las drogas inmunosupresoras juegan un rol fundamental en el desarrollo de dislipidemias en estos pacientes. Ciclosporina A, tacrolimus, glucocorticoides, sirolimus y everolimus tienen efectos hiperlipemiantes.

Prevalencia: 60% (2).

Recomendaciones generales (Tabla 1)

Tabla 1. Recomendaciones para el control y tratamiento de dislipidemias en trasplante renal

Estimule cambios de estilos de vida. Eduque hábitos de vida saludables (Ver hipertensión arterial en trasplante renal)
Controle el perfil lipídico 2 a 3 meses después del trasplante, 1 a 2 meses después de haber iniciado tratamiento y después, una vez al año.
Trate la hipercolesterolemia con estatinas. Meta colesterol total < 200 mg/dl, colesterol LDL < 100 mg/dl
Controle CPK al mes de haber iniciado estatinas para descartar rabdomiolisis
Triglicéridos > 200 mg/dl y colesterol LDL > 130 mg/dl, trate la hipercolesterolemia con estatinas
Triglicéridos > 500 mg/dl asocie dosis bajas de fibratos y/o niacina (ácido nicotínico)
Precaución: rabdomiolisis con fibratos
Evalúe otras causas de hiperlipidemia. Proteinuria > 3g/24 h

TABLAS DE SOBREVIDA NACIONALES DE RECEPTOR E INJERTO RENAL DV Y DC, DE ADULTO Y NIÑO

Tabla 1

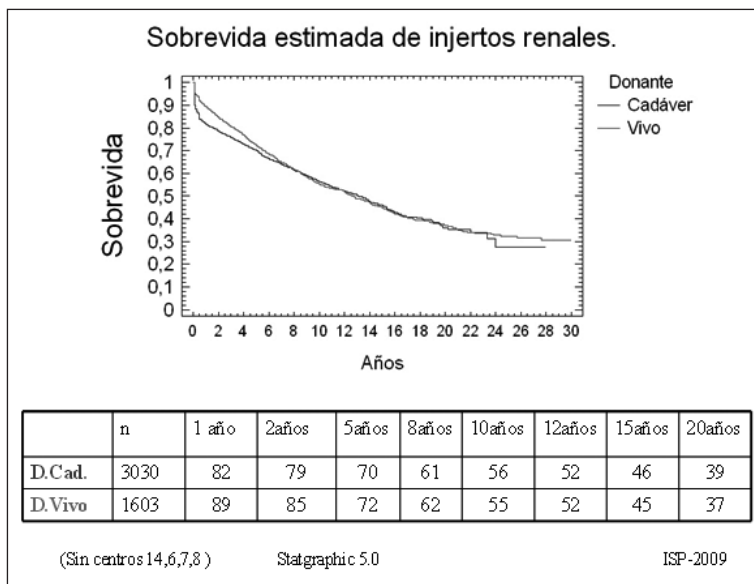


Tabla 2

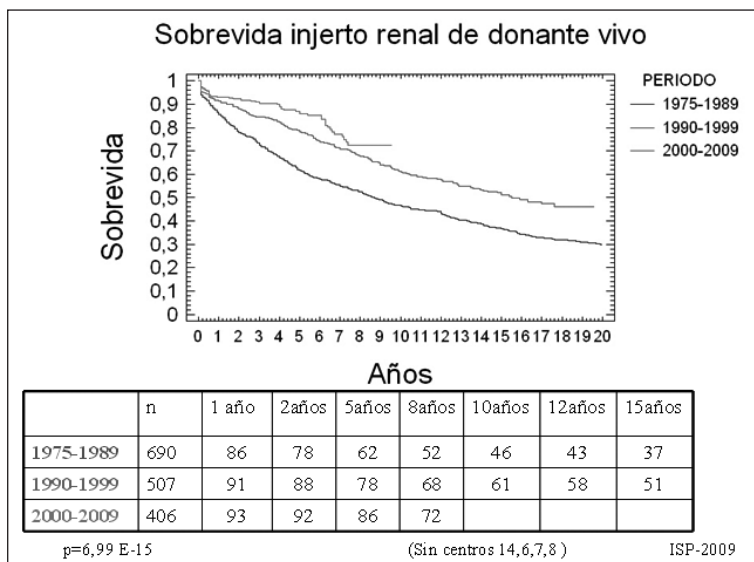


Tabla 3

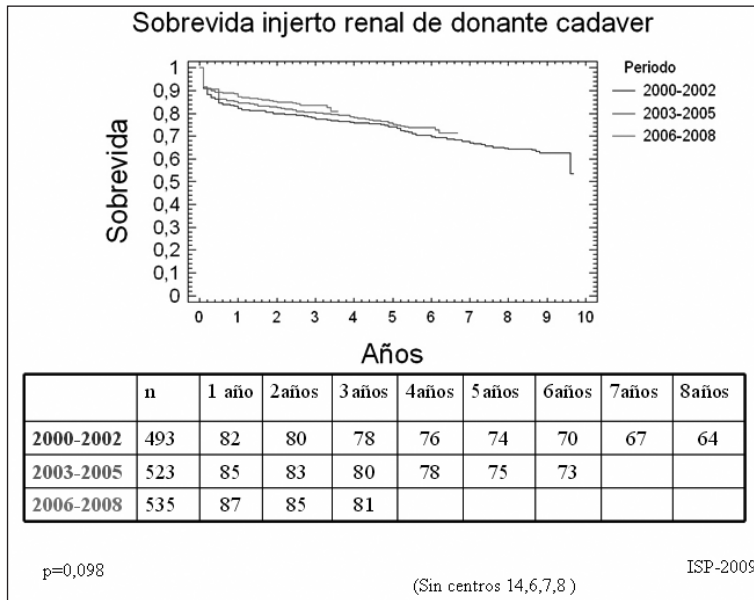


Tabla 4

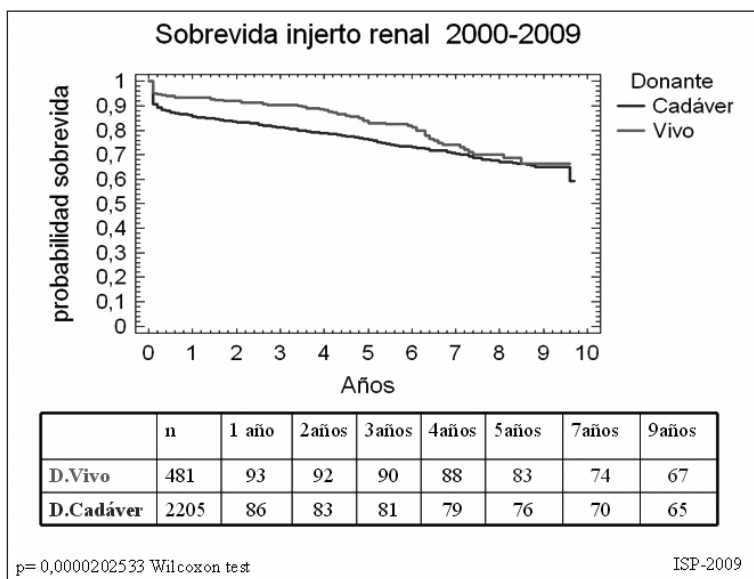


Tabla 5

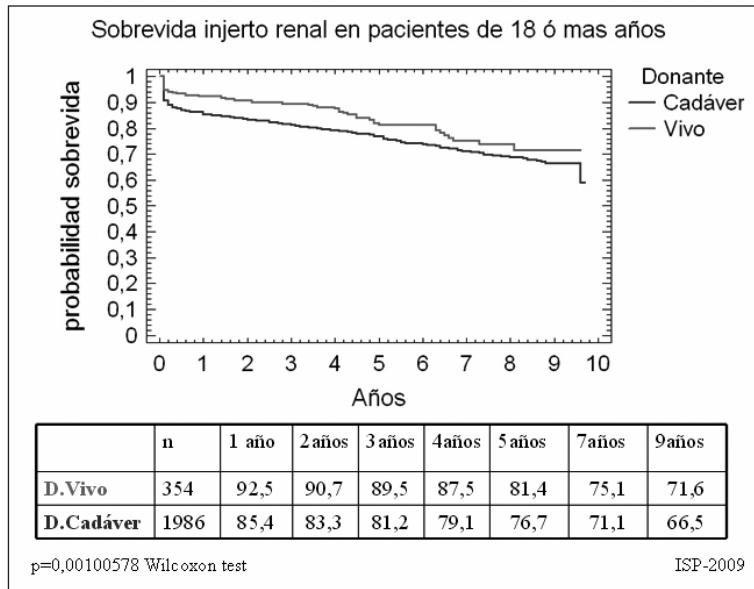


Tabla 6

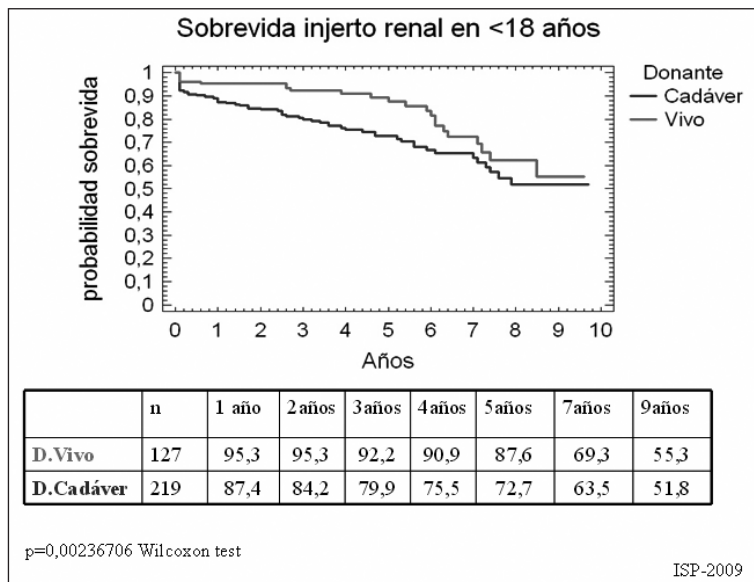


Tabla 7

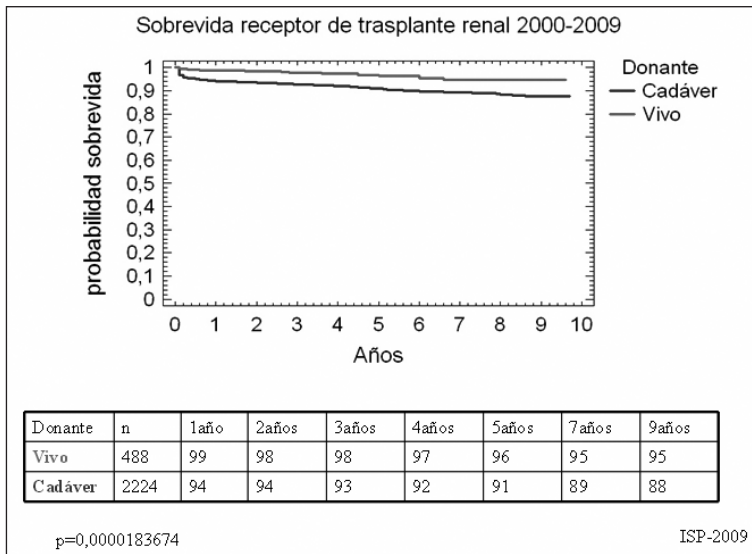


Tabla 8

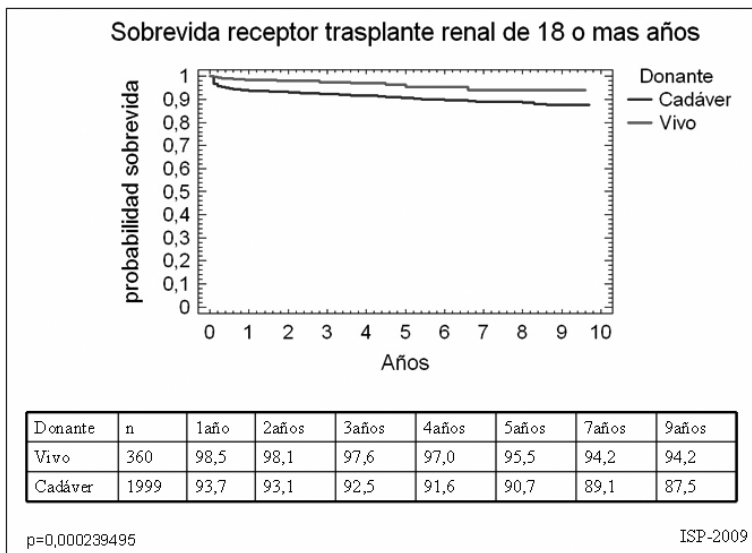
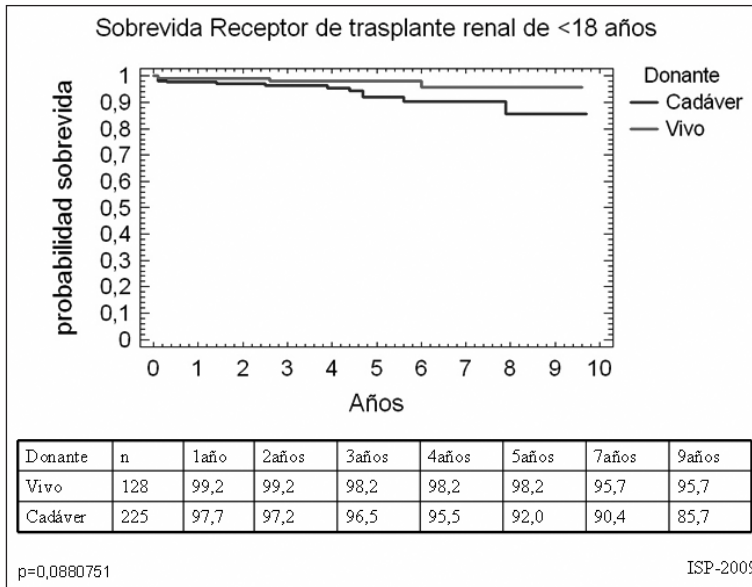


Tabla 9



BIBLIOGRAFÍA

Epidemiología

1. Merion RM., Ashby VB., Wolfe RA., Distant DA., Hulbert-Shearon TE., Metzger RA., et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005; 294:2726-2733.
2. Chavalitdhamrong D., Gill J., Takemoto S., Madhira BR., Cho YW., Shah T., et al. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation* 2008; 85:1573-1579.
3. Registro Nacional de Trasplantes de Órganos, Sección de Histocompatibilidad, Sub. Depto. de inmunología ISP 2009.
4. Annual Report tabl 5,14^a,b,d OPTN/SRTR2008.
5. Enfermedad Renal Crónica Avanzada y Pre-Diálisis Guías SEN.123 <http://www.senefro.org> 2008 órgano oficial de la sociedad española de nefrología Trasplante renal anticipado.
6. Annual Report 2005 European Renal Association .European Renal Association, 2005. <http://www.era-edta-reg.org/index.jsp?p=annrep>.
7. NAPRTCS: North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study 2008 Annual Report. Disponible online en: www.naprtcs.com
8. Horslen S., Barr ML., Christensen L., Ettenger R., Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transpl* 2007; 7:1339-1358.
9. Rosati P., Pinto V., Delucchi A., Salas P., Cano F., Zambrano P., et al. Chilean Cooperative Multicenter Group. Transpl Pediatric renal transplantation: 13 years of experience. Report from the Chilean Cooperative Multicenter Group. *Trans Proc* 2005; 37:1569-1573.
10. Rosati M., Pinto V., Delucchi A., Hevia P., Lagos E., Palacios J., et al. Sociedad Chilena de Pediatría. Rama de Nefrología. Trasplante renal pediátrico: 17 años de experiencia del grupo colaborativo chileno. Resumen XX Congreso Latinoamericano y del Caribe de Trasplante y II Congreso Chileno de Trasplante; 2009.
11. Pefaura J., Elgueta S., Pinto V., Aguiló J., Orriols M., Morales J., et al. Sobrevida de Injertos Renales en los Primeros 1000 Trasplantes efectuados en el Hospital Barros Luco - Trudeau. Depto de Nefrología HBLT y HEGC, Servicio de Medicina y Cirugía HBLT, U de Chile, ISP. Congreso Chileno de Nefrología, Hipertensión y Trasplantes 2005, en prensa.
12. Furth SL., Gerson AC., Neu AM., Fivush BA. The impact of dialysis and transplantation on children. *Adv Renal Replace Ther* 2001; 8:206-213.
13. Cransberg K., Smits J., Offner G., Nauta J., Persijn G. Kidney Transplantation Without Prior Dialysis in Children: The Eurotransplant Experience. *Am J Transplant*. 2006; 6: 1858-1864.
14. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1-85.

Principios Rectores de la OMS sobre Trasplante de células y tejidos de órganos humanos

1. Documento EB 123/5 de la Organización Mundial de la Salud acerca de los Principios Rectores sobre Trasplante de Células, Tejidos y Órganos Humanos. Avalado por el Consejo Ejecutivo en su 123ª reunión, 26 de mayo 2008.

Donante Vivo para Trasplante Renal

1. Horvat LD., Shariff SZ., Garg AX.; Donor Nephrectomy Outcomes. Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney Int* 2009; 75: 1088-1098.
2. Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry 2003. *Clin Transpl* 2003: 1-12.
3. Gjertson DW. Survival tables from living donor transplants: OPTN/UNOS data 1995-2002. *Clin Transpl* 2003: 337-386.
4. Delmonico F; Council of the Transplantation Society. A Report of The Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation* 2005; 79: S53-S66.
5. Kasiske BL., Ma JZ., Louis TA., Swan SK. Long term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995; 48: 814-819.
6. Naqvi SA., Rizvi SA., Zafar MN., Ahmed E., Ali B., Mehmood K., et al. Health status and renal function evaluation of kidney vendors : a report from Pakistan. *Am J Transplant* 2008; 8. 1444-1450.

7. Steering Committee of the Istanbul Summit. Organ trafficking and transplant tourism and commercialism: The Declaration of Istanbul Steering Committee of the Istanbul Summit. *Lancet* 2008; 372: 5-6.
8. Poggio ED., Rule AD., Tanchanco R., Arrigain S., Butler RS., Srinivas T., Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int* 2009; 75:1079-1087.

Donante fallecido (donante cádaver)

1. Horvat LD, Sharif SZ, Garg AX. Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney Int* 2009; 75:1088-98.
2. Documento EB 123/5 de la Organización Mundial de la Salud acerca de los Principios Rectores sobre Trasplante de Células, Tejidos y Órganos Humanos. Avalado por el Consejo Ejecutivo en su 123ª reunión, 26 de mayo 2008.
3. Ley 19.451 Ministerio de Salud, Chile. Establece Normas sobre Trasplante y Donación de Órganos. Publicada 10 04 1996.
4. Escudero D., Matesanz R., Soratti CA., Flores JI. Muerte encefálica en Iberoamérica. *Med Intensiva* 2009; 33: 415-423.
5. Summary of the American Academy of Neurology: Practice for determining Brain Death in Adults 2001.
6. Kälble T, Alcaraz A, Budde K et al. Guidelines on Renal Transplantation. Kidney donor selection and refusal criteria. *European Association of Urology* 2009; 2.4 :18-21.
7. Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry 2003. *Clin Transpl* 2003: 1-12.
8. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 553-586.
9. Donantes Con Criterio Expandido. Acta reunión Comisión Integrada de Trasplante Renal 19 de mayo 2008.

Evaluación del candidato a trasplante renal

1. Beltram L, Kasiske, Charles B, Cangro, sunadarm Hariharna, Donald E Hricik, ronald H kerman , David Roth , David n Rush, Miguel A Vasquez and Matthew R Weir .The evaluation of renal transplant candidates : Clinical Practice Guidelines American Journal of transplantation 2001; Suppl. 1: 5–95 .
2. Migliori RJ., Simmons RL., Payne WD., Ascher NL., Sutherland DE., Najarian JS., et al. Renal transplantation done safely without prior chronic dialysis therapy transplantation 1987 ; 43: 51-55.
3. Wedekin M, Ehrich JH, Offner G, Pape L. Renal Replacement Therapy in Infants with Chronic Renal Failure in the First Year of Life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 0: CJN.03670609v1-CJN.03670609.
4. Segoloni GP. Transplantation before dialysis: a statement in favor. *G Ital Nefrol.* 2009; 26: 650-653.
5. Pérez-Flores I., Sánchez-Fructuoso A., Calvo N., Marques M., Anaya S., Ridao N., et al. Preemptive kidney transplant from deceased donors: an advantage in relation to reduced waiting list. *Transplant Proc* 2007; 39: 2123-2124.

Evaluación del candidato a trasplante renal

El proceso de derivación y manejo de los candidatos a trasplante

1. www.uktransplant.org.uk/ukt/statistics/statistics.jsp
2. Ingelfinger JR. Risks and benefits to the living donor. *N Engl J Med* 2005; 353:447-449.
3. Meier-Kriesche HU., Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk Factor for renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74: 1377-1381.
4. Kasiske BL., Snyder JJ., Matas MD., Ellison MD., Gill JS., Kausz AT. Pre-emptive kidney transplantation:The advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1358-1364.
5. Meier-Kriesche HU., Port FK., Ojo AO., Rudich SM., Hanson JA., Cirik DM., et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58: 1311-1317.
6. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:55-58.

Evaluación del candidato a trasplante renal

Indicaciones de Trasplante

1. Consensus conference on standardized listing criteria for renal transplant candidates. *Transplantation* 1998; 66: 962-967.

2. Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T., Baran D., Kiberd B., Landsberg D., et al. Consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation CMAJ 2005; 173:1181-1184.
3. The British Transplantation (4). Society and Renal Association. Published in July 2003 Waiting list criteria.
4. T Kalbe, A Alcaraz, K Buddle U Humke ,G Karam ,M Lucan , G Nicita , G Susal Guidelines on renal transplantation European association of Urology 2009, 1-88 up date March 2009.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009 ; suppl 3: S1 - S156.

Edad del Receptor

1. Wolfe RA., Ashby VB., Milford EL., Ojo AO., Ettenger RE., Agodoa LY., et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999;341:1725-1730.
2. Johnson DW., Herzig K., Purdie D., Brown AM., Rigby RJ., Nicol DL., et al. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. Transplantation 2000;69:794-799.
3. Rao PS., Merion RM., Ashby VB., Port FK., Wolfe RA., Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. Transplantation 2007;83:1069-1074.
4. Danovitch G., Savransky E. Challenges in the counseling and management of older kidney transplant candidates. Am J Kidney Dis. 2006 ;47:S86-97.
5. Frei U., Noeldeke J., Machold-Fabrizii V., Arbogast H., Margreiter R., Fricke L., et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients—a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. Am J Transplant 2008;8:50-57.
6. Meier-Kriesche HU., Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. Transplantation 2002;74:1377-1381.
7. Bantas W., Jones J., Karaoguz A., Tilp U., Probst M., Scheuermann E., et al. Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme. Nephrol Dial Transplant 2008;23:2043-2051.
8. Huang E., Segev DL., Rabb H. Kidney transplantation in the elderly. Semin Nephrol. 2009; 29:621-635.
9. Chavers B, Najarian JS, Humar A. Kidney transplantation in infants and small children Pediatr Transplant. 2007;11:702-708.
10. Humar A., Arrazola L., Mauer M., Matas AJ., Najarian JS. Kidney transplantation in young children: should there be a minimum age? Pediatr Nephrol. 2001;16:941-945.

Obesidad

1. Olarte I., Hawasli A. Kidney Transplant complications and obesity. Am J Surg 2009; 197: 424 -426.
2. Mun EC., Tavakkolizadeh A.. Surgical management of severe Obesity. Uptodate Mayo 2009; 28.
3. Bertram Kasiske, M.D. Martin Zeier, M.D., FASN, Obesity, American Journal of Transplantation, supplement 3, vol. 9, 2009
4. Koshy A., Coombes J., Wilkinson S., Fassett R. Laparoscopic Gastric Banding Surgery performed in obese dialysis patients. Prior to Kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2008; 52:e15-e17
5. Kalbe T., Alcaraz A., Budde K., Humke U., Karam G., Lucan M., Nicita G., Susai C. Guidelines on Renal Transplantation, European Association of Urology 2009.
6. Miller BW. Planning for renal replacement therapy in the patient with obesity. Adv Chronic Kidney dis 2006 ;13: 418-420.
7. Segev DL. Obesity impacts acces to Kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2008; 19:349-355.
8. Sirinivas TR. Obesity and Kidney transplantation. Contrib Nephrol 2006;151: 19-41.
9. Schwarznau A. Outcome of living donor renal transplantation in obese recipients. Transplant Proc 2008; 40:921-922.
10. Aalten J. The influence of obesity on short-and long-term graft and patient survival after renal transplantation. Transpl Int 2006;19:901-907.
11. National Heart, Lung and Blood Institute. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. U.S. Department Of Health and Human Services Public Health Service, National Institute of Health. In, Bethesda, M.D., NIH, 2000

Cáncer y Trasplante

1. EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation); European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ Transplantation (ESOT). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial transplant* 2000;15: 1-85.
2. Kasiske BL., Cangro CB., Hariharan S., Hricik DE., Kerman RH., Roth D., et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1:3-95.
3. Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T., Baran D., Kiberd B., Landsberg D., et al. *CMAJ* 2005, 173:1181-1184.
4. Agraharkar ML., Cinclair RD., Kuo YF., Dallar JA., Shahinian VB. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2004; 66: 383-389.
5. Maisonneuve P., Agodoa L., Gellert R., Stewart JH., et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international collaborative study. *Lancet* 1999; 10: 93-99.
6. Kiberd BA., Keough-Ryan T., Clase CM. Screening for prostate, breast and colorectal cancer in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003; 3: 619-625.
7. Webster AC., Craig JC., Simpson JM., Jones MP., Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2140–2151.
8. *JASN* 2006,17, (2):581-9.
9. Villeneuve PJ., Schaubel DE., Fenton SS., Shepherd FA., Jiang Y., Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:941-948.
10. Kasiske BL., Snyder JJ., Gilbertson DT., Wang C. *Am J Transplant* 2004;4:905-913.
11. U.S. Renal Data System. Causes of death. *USRDS 1999 Annual Data Report*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases; 1999. p. 89–100.
12. Giese T., Sommerer C., Zeier M., Meuer S. Monitoring immunosuppression with measures of NFAT decreases cancer incidence. *Clin Immunol* 2009;132:305-311.
13. Webster AC., Wong G., Craig JC., Chapman JR. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2185–2191.
14. Bordea C., Wojnarowska F., Millard PR., Doll H., Welsh K., Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation* 2004; 77:574-579.
15. Naldi L., Fortina AB., Lovati S., Barba A., Gotti E., Tessari G., et al. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 2000;70:1479-1784.
16. Lamberg L. Dermatologists call for massive cover-up. *JAMA*1998; 279: 1426–1427.
17. Schena FP., Pascoe MD., Alberu J., del Carmen Rial M., Oberbauer R., Brennan DC., et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87: 233–242.
18. Chen K., Craig JC., Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2005; 152:518–523.
19. *Medicine (Baltimore)* 2002, 8(14):293-304.
20. Farge D., Lebbé C., Marjanovic Z., Tuppin P., Mouquet C., Peraldi MN., et al. Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Groupe Cooperatif de Transplantation d' Ile de France (GCIF)*. *Transplantation* 1999; 67: 1236–1242.
21. Bécuwe C., Euvrard S., Bosshard S., Pouteil-Noble C., Garnier JL., Lefrançois N., et al. Kaposi's sarcoma and organ transplantation: 22 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:839-843.
22. Ulrich C., Degen A., Patel MJ., Stockfleth E. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1805-1808.
23. Vajdic CM., van Leeuwen MT., Webster AC., McCredie MR., Stewart JH., Chapman JR., et al. Cutaneous melanoma is related to immune suppression in kidney transplant recipients. *Cáncer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2297-2303.
24. Miao Y., Everly JJ., Gross TG., Tevar AD., First MR., Alloway RR., et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009; 15;87:1347-1359.
25. Sillman FH., Sentovich S., Shaffer D. Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. *Ann Transplant* 1997;2:59-66.

26. Maisonneuve P, Agodoa L., Gellert R., Stewart JH., Bucciante G., Lowenfels AB., et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 93–99.
27. *JASN* 2000;11(suppl 15), S1-S86
28. Muruve NA., Shoskes DA. Genitourinary malignancies in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80:709-716.
29. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997; 2: 14–17.
30. von Eschenbach A., Ho R., Murphy GP, Cunningham M., Lins N. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 261–264.
31. Djavan B, Shariat S., Ghawidel K., Güven-Marberger K., Remzi M., Kovarik J., et al. Impact of chronic dialysis on serum PSA, free PSA, and free/total PSA ratio: is prostate cancer detection compromised in patients receiving long-term dialysis?. *Urology* 1999; 53: 1169–1174
32. Ozsaran AA., Ates T., Dikmen Y., Zeytinoglu A., Terek C., Erhan Y., et al. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Eur J Gynaecol oncol*, 1999, 20:127-130.
33. Mandelblatt JS., Lawrence WF., Gaffikin L., Lymphayom KK., Lumbiganon P., Warakamin S., et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl cancer int* 2002;94:1469-1483.
34. Wong G., Webster AC., Chapman JR., Craig JC. Reported cancer screening practices of nephrologists: results from a national survey. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2136-2143.
35. EBP Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:31-36.
36. *Am J transplant*, suppl 3, vol 9, 2009.
37. Kasiske BL., Cangro CB., Hariharan S., Hricik DE., Kerman RH., Roth D., et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J transplant* 2001;1 suppl 2: 3–95.
38. Wong G., Howard K., Craig JC., Chapman JR. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008;85: 532-541.
39. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1999; 31: 1260–1262.
40. Hiesse C., Cantarovich M., Charpentier B., Francois P., Benoit G., Fries D. Need for hepatocellular carcinoma screening before renal transplantation in HBs +, HBe +, western African. *Clin Nephrol* 1985;24: 209–211.
41. Pereira BJ., Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantatio. *Kidney Int* 1997; 51: 981–999.
42. Bucciante G., Maisonneuve P, Ravasi B., Cresseri D., Locatelli F., Boyle P., et al. Cancer among patients on renal replacement therapy: a population-based survey in Lombardy, Italy. *Int J Cáncer* 1996; 66: 591–593.
43. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742–747.
44. Rostaing L., Modesto A., Abbal M., Durand D. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance in transplant patients. *Am J Nephrol* 1994; 14: 187–191.
45. Weiss BM., Abadie J., Verma P., Howard RS., Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113: 5418-5422.
46. Helin H., Pasternack A., Falck H., Kuhlback B. Recurrence of renal amyloid and de novo membranous glomerulonephritis after transplantation. *Transplantation* 1981; 32: 6–9.
47. Heering P, Kutkuhn B., Frenzel H., Linke RP, Grabensee B. Renal transplantation in amyloid nephropathy. *Int Urol Nephrol* 1989; 21: 339–347.
48. Heering P, Hetzel R., Grabensee B., Opelz G. Renal transplantation in secondary systemic amyloidosis. *Clin Transplant* 1998; 12: 159–164.
49. Sobh M., Refaie A., Moustafa F., Shokeir A., Hassan N., Sally S., et al. Study of live donor kidney transplantation outcome in recipients with renal amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:704-708.
50. Casserly LF, Fadia A., Sanchowala V., Seldin DC., Wright DG., Skinner M., et al. High-dose intravenous melphalan with autologous stem cell transplantation in AL amyloidosis-associated end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63:1051-1057.
51. Leung N., Griffin MD., Dispenzieri A., Haugen EN., Gloor JM., Schwab TR., et al. Living donor kidney and autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis (AL) with predominant renal involvement. *Am J Transplant* 2005;5:1660-1670.

52. Danpanich E., Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1859–1864.

Enfermedad Linfoproliferativa post trasplante (PTLD)

1. Colm C. Magee y Edgar Milford. Aspectos clínicos del trasplante renal. Brenner y Rector, El Riñón, Tratado de Nefrología. Séptima edición, Volumen 2; 2805- 2848.
2. Jonathan W. Friedberg,MD. Mariel Jessup,MD, Daniel Brennan,MD. Following solid organ transplantation. Up-to-Date 2009 1.
3. Bertram Kasiske,MD ,MD, Martin Zeier,MD. Epstein- Barr virus and post transplant Lymphoproliferative disease. *Am J Transplant* 2009; 9 : S44 – S 58.
4. T. Kalble, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M. Lucan,G.Nicita, C.Susal. Guidelines on renal transplantation, European Association of Urology 2009.
5. J.M Morales, Neoplasias y trasplante. NEFROLOGIA. Volumen 26. Suplemento 2.2006; 12 – 20.
6. Randhawa PS, Jaffe R, Demetris AJ, Nalesnik M, Starzl TE, Chen YY, et al. Expression of Epstein Barr virus Encoded small RNA (By the EBER 1-gene) in liver specimen from transplant Recipients with post transplantation Lymphoproliferative disease . *N Engl J Med* 1992; 327: 1710.
7. Mosialos G, Birkenbach M, Yalamanchili R, VanArsdale T, Ware C, Kieff E. The Epstein Barr virus transforming protein LMP 1 engages signalling proteins from the tumor necrosis factor receptor family. *Cell* 1995; 80: 389-389.
8. Ellis D, Jaffe R, Green M, Janosky JJ, Lombardozzi-Lane S, Shapiro R, et al. Prevention and preemtive therapy of post transplant Lymphoproliferative disease in paediatric liver recipients. *Transplantation* 1999; 68: 997-1003.
9. Penn,I (Ed). Inmunosupresión and Lymphoproliferative disorders.PRO / COM. University of Cincinnati Medical Center , 1992.
10. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oltoff KM, Somer BG, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for post transplant Lymphoproliferative disorder: Analysis of prognostic variables and long term follow –up of 42 adult patients, *Transplantation* 2001; 71:1076-1088.
11. Oppenheimer, Federico. Infección por el virus de Epstein – Barr en trasplante renal, Servicio de Trasplante Renal Hospital Clinic, Barcelona. Aula sobre Trasplante de órganos sólidos 109-121.
12. Joaquín Mendoza Montero, Almudena Rojas Gonzalez. Diagnóstico Serológico de la Infección por el Virus de Epstein –Barr. Departamento de Investigación y desarrollo. Vircell S. L. Granada. Pag. 1-6.

Consideraciones psicosociales y de no adherencia al tratamiento

1. Ohta T, Motoyama O, Takahashi K, Hattori M, Shishido S, Wada N, Gotoh Y, Yanagihara T, Hasegawa A, Sakano T. Kidney transplantation in pediatric recipients with mental retardation: clinical results of a multicenter experience in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2006 Mar;47(3):518-27.
2. Benedetti E, Asolati M, Dunn T, Walczak DA, Papp P, Bartholomew AM et al. Kidney transplantation in recipients with mental retardation: clinical results in a single-center experience. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 509–512.
3. Baqi N, Tejani A, Sullivan EK. Renal transplantation in Down syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 211–215.
4. Fine RN, Becker Y, De Geest S et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant* 2009; 9: 35–41.
5. Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. *Drugs* 2007; 67: 1463–1481.
6. Schafer-Keller P, Steiger J, Bock A et al. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 616–626.
7. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
8. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 858–873.
9. Dew MA, DeVito Babbs A et al. Meta-Analysis of medical regimen adherence outcome in pediatrics solid organ transplantation *Transplantation* 2009; 88: 736-746.
10. Dobbels F, Van Damme-Lombaerts R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: Non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 381–390.

11. Rianthavorn P, Ettenger RB. Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipient: A clinician's viewpoint. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 398–407.
12. Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int* 2001; 60: 1565–1570.
13. Morrissey PE, Reinert S, Gohh R, et al. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of noncompliance. *Transplant Proc* 2005; 37: 2044-7.
14. Vlaminc H, Maes B, Evers G, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Transplantation* 2004; 4: 1509-13.
15. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 469–472.
16. Mageea JC, Krishnanc S, Benfield MR, Hsue D and Shneiderf B. Pediatric Transplantation in the United States, 1997–2006. *American Journal of Transplantation* 2008; 8 (Part 2): 935–945.
17. Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: Issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc* 2007; 39: 1287–1300.
18. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200–209.
19. Haynes R, Ackloo E, Sahota N, McDonald H, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD000011.
20. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: A meta-analysis. *Med Care* 1998; 36: 1138–1161.
21. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157.
22. Butler JA, Peveler RC, Roderick P et al. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: Comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. *Transplantation* 2004; 77: 786–789.
23. Cosio FG, Falkenhain MF, Pesavento TE, Yim S, Alamir A, Henry ML, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplantation* 1999; 13: 336–341.
24. Kasiske B y Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: 753–759, 2000.
25. Sung RS, Althoen M, Howell T, Ojo A, Merion R. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001; 71(12): 1752-1757.
26. Rosati P, Pinto V, Delucchi A, Salas P, Cano F, Zambrano P, et al. Transpl Pediatric renal transplantation: 13 years of experience. Report from the Chilean Cooperative Multicenter Group. *Trans Proc* 2005; 37:1569-73.

Evaluación cardiológica previa al trasplante renal

1. Long term survival in renal transplant recipient with graft function. *Kidney Int* 2000;57: 307-313.
2. Recommendations for the Outpatient Surveillance of Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 1 : S17-S19, 2000.
3. The evaluation of Renal Transplant Candidates: Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American Society of Nephrology*. Vol 6 1995 n°1 15-17.
4. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* November 8, 2005. 173(10). S14-S16.
5. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005 20: 2207-2214.
6. Diagnosis and management of Coronary Artery Disease in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996 Oct 7(10): 2044-54.
7. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease. Identification of a low risk subgroup. *Kidney International*, Vol.44 (1993), 617-621.
8. Prospective Risk Stratification in Renal Transplant Candidates for Cardiac Death. *American journal of Kidney Diseases*, Vol 24, N°1, 1994: 65-71.
9. Dobutamine Stress Echocardiography for the detection of significant Coronary Artery Disease in Renal Transplant Candidates. *American Journal of Kidney Diseases* Vol 33 n°6 June 1999.
10. Coronary Angiography is the best predictor of events in renal Transplant Candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* September 2003. 263-268.

11. Detection and treatment of Coronary Artery Disease in Renal Transplantation Candidates. *Transplantation Proceedings*, 34,2002. 2415-2417.
12. Prognostic Value of Intravenous Dipyridamole Thallium imaging in patients with Diabetes Mellitus considered for Renal Transplantation. *The American Journal of Cardiology* June 15, 1990: 1459-1453.
13. Causes Usefulness of Dobutamine Stress Echocardiography in detecting Coronary Artery Disease in End-Stage Renal Disease. *Am J Cardiology* 1995; 75:707-710.
14. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001 16: 1545-1549.
15. Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001 16: 1198-1202.
16. Characteristics of Coronary Heart Disease in Renal transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 2004 36: 152-155.

Enfermedades Genitourinarias

1. Morita K, Iwami D, Hotta K, Shimoda N, Miura M, Watarai Y, et al. Pediatric kidney transplantation is safe and available for patients with urological anomalies as well as those with primary renal diseases. *Pediatr Transplantation* 2009; 13: 200–205.
2. Mendizábal S, Estornell F, Zamora I, Sabater A, Garciaibarra F, Simon J. Renal transplantation in children with severe bladder dysfunction. *J Urology* 2005;173: 226–229.
3. Rigamonti W, Capizzi A, Zacchello G, Capizzi V, Zanon G, Montini G, et al. Kidney Transplantation into Bladder Augmentation or Urinary Diversion: Long-Term Results. *Transplantation* 2005;80: 1435–1440.
4. Ozcan O, Tekgul S, Duzova A, Aki F, Yuksel S, Bakaloglu A, et al. How Does the presence of urologic problems change the outcome of kidney transplantation in the pediatric age group. *Transpl Proc* 2006; 38: 552–553.
5. Luke, PP, Herz DB, Bellinger MF, Chakrabarti P, Vivas CA, Scantlebury VP, et al. Long-term results of pediatric renal transplantation into a dysfunctional lower urinary tract. *Transplantation* 2003;76:1578-1582.
6. Hamdi M, Mohan P, Little DM, Hickey DP. Successful renal transplantation in children with spina bifida: long term single center experience. *Pediatr Transplant* 2004;8:167-70.
7. Power RE, O'Malley KJ, Little DM, Donovan MG, Creagh TA, Murphy DM, et al. Long-term followup of cadaveric renal transplantation in patients with spina bifida. *J Urol* 2002;167:477-9.
8. Hatch DA, Koyle MA, Baskin LS, Zaontz MR, Burns MW, Tarry WF, et al. Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J Urol* 2001;165:2265-2268.
9. Otukesh H, Sharifian M, Simfroosh N, Basiri A, Hoseini R, Sedigh N, et al. Outcome of Renal Transplantation in Children With Low Urinary Tract Abnormality. *Transpl Proc* 2005; 37: 3071–3074.
10. Otukesh H, Basiri A, Simfroosh N, Hoseini R, Fereshtehnejad S-M, Chalian M. Kidney transplantation in children with posterior urethral valves. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 516–519.
11. Adams J, Mehls O, Wiesel M. Pediatric renal transplantation and the dysfunctional bladder. *Transplant Int* 2004;17:596-602.
12. Riedmiller H, Gerharz EW, Kohl U, Weingartner K. Continent urinary diversion in preparation for renal transplantation: a staged approach. *Transplantation* 2000; 70: 1713–1717.
13. Shandera K, Rozanski T, and Jaffers G. The necessity of voiding cystourethrogram in the pretransplant urologic evaluation. *Urology* 1996; 47: 198-200.
14. Jefferson R, Burns J. Urological evaluation of adult renal transplant recipients. *J Urology* 1995; 153: 615-618.
15. Ramirez S, Lebowitz R, Harmon W, Somers M. Predictors for abnormal voiding cystourethrography in pediatric patients undergoing renal transplant evaluation. *Pediatr Transplantation* 2001; 5: 99–104.
16. Salvatierra O. Pretransplantation voiding cystography is not necessary for all potential pediatric kidney recipients. *Pediatr Transplantation* 2001; 5: 73–74.
17. Lopez Pereira P, Jaureguizar E, Martinez Urrutia MJ, et al. Does treatment of bladder dysfunction prior to renal transplant improve outcome in patients with posterior urethral valves? *Pediatr Transplant* 2000;4:118-22.
18. Erturk E, Burzon DT, Orloff M, et al. Outcome of patients with vesicoureteral reflux after renal transplantation: the effect of pretransplantation surgery on posttransplant urinary tract infections. *Urology* 1998;51:27-30.
19. Aygun C, Tekin MI, Peskircioglu CL, et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in renal transplant candidates. *Transplant Proc* 2000; 32:609-610.
20. Guía Canada

21. Knispel HH, Klan R, Offermann G, Miller K. Transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease without nephrectomy. *Urol Int* 1996; 56: 75–78.
22. Tabibi A, Simforoosh N, Abadpour P, Gholamrezaie H, Nafar M. Concomitant Nephrectomy of Massively Enlarged Kidneys and Renal Transplantation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 2939–2940.
23. Kramer A, Sausville J, Haririan A, Bartlett S, Cooper M, Phelan M. Simultaneous Bilateral Native Nephrectomy and Living Donor Renal Transplantation are Successful for Polycystic Kidney Disease: The University of Maryland Experience. *J Urol* 2009; 181; 724-728.
24. Nunes P, Mota A, Alves R, Figueiredo A, Parada B, Macário F, et al. Simultaneous Renal Transplantation and Native Nephrectomy in Patients With Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Transpl Proc* 2007; 39: 2483–2485.
25. Sulikowski T, Tejchman K, Zietek Z, Rózanski T, Domanski L, Kaminski M, et al. Experience With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Patients Before and After Renal Transplantation: A 7-Year Observation. *Transpl Proc* 2009; 41:177–180.
26. Fuller TF, Brennan TV, Feng S, Kang S, Stock PG, Freise CE. End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J Urol* 2005;174:2284-8.
27. Glassman DT, Nipkow L, Bartlett ST, Jacobs SC. Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2000;164:661-4.
28. Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M, Domanski L, Sienko J, Ciechanowski K, et al. Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc* 2005; 37:666-8.

Recurrencia de la Enfermedad Renal

1. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 564–565.
2. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, Jungraithmayr T, Koch-Nogueira P, Ranchin B, Zimmerhackl LB. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009 Nov;24(11):2097-2108.
3. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry RADR. *Transplantation* 1999; 68: 635–641.
4. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347(2):103-9.
5. Golgert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):800-7.
6. NAPRTCS: North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study 2008 Annual Report. Disponible online en: www.naprtcs.com
7. Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ et al. Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: a report from the renal allograft disease registry. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 928–931.
8. Kasiske and col The Evaluation of Renal Transplant Candidates: Clinical Practice Guidelines *American Journal of Transplantation* 2001; Suppl. 1: Vol. 2: 5–95.
9. Vincenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2005; 5: 1179–1185.
10. Savin VJ, Sharma R, Sharma Met al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334:878–883.
11. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD III et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 366–373.
12. Cibrik D, Kaplan B, Campbell D and Kriesche M. Renal Allograft Survival in Transplant Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *American Journal of Transplantation* 2003; 3: 64–67.
13. Fine R. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* (2007) 22:496–502.
14. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM. Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney Int* 1994; 45: 1440–1445.

15. Davenport RD. Apheresis treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Re-analysis of published case-reports and case-series. *J Clin Apher* 2001; 16:175–178.
16. Deegens JKJ, Andresdottir MB, Croockewit S, Wetzels JFM. Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplantation. *Transpl Int* 2004; 17: 151–157.
17. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2907–2912.
18. Valdivia P, Gonzalez F, Gentil MA, Jiménez F, Algarra G, Pereira P, Rivera M, Suárez M, Cabello V, Toro J, and Mateos J. Plasmapheresis for the Prophylaxis and Treatment of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis Following Renal Transplant. *Transplantation Proceedings*, 37, 1473–1474 (2005).
19. Schachter AD, Harmon WE (2001) Single-center analysis of early recurrence of nephrotic syndrome following renal transplantation in children. *Pediatr Transplant* 5:406–409.
20. Cochat P, Schell M, Ranchin B et al. Management of recurrent nephrotic syndrome after kidney transplantation in children. *Clin Nephrol* 1996; 46: 17–20.
21. Hickson LT, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore T, Milliner D, Cosio F, Larson T, Stegall M, Ishitani M, Gloor M, and Griffin M. Kidney Transplantation for Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Outcomes and Response to Therapy for Recurrence. *Transplantation* 2009;87: 1232–1239.
22. Strologo LD, Guzzo I, Laurenzi C, Vivarelli M and col. Use of Rituximab in Focal Glomerulosclerosis relapses after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88:417-429.
23. Mizuiri S, Kawamura T, Miyagi M, Arai K, Sakai K, Aikawa A, Ohara T, Shibuya K, Ishikawa Y, Kawamura S, Hasegawa A. Post-transplant early recurrent proteinuria in patients with focal glomerulosclerosis- Angiotensin II immunostaining and treatment outcome. *Clin Transplant* 2005; 19 (Suppl. 14): 12–19.
24. Hubsch H, Montan B, Abitbol C, Chandar J, Shariatmadar S, Ciancio G and col Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal allografts: the Miami experience. *Pediatr Nephrol* (2005) 20:210–216.
25. Floege J. Recurrent IgA Nephropathy After Renal Transplantation. *Seminars in Nephrology*, Vol 24, No 3 (May), 2004: pp 287-291.
26. Oka K, Imai E, Moriyama T et al. A clinicopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipients: Beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 689–695.
27. Berthoux F, El Deeb S, Mariat C et al. Antithymocyte globulin (ATG) induction therapy and disease recurrence in renal transplant recipients with primary IgA nephropathy. *Transplantation* 2008; 85: 1505–1507.
28. Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, Koene RA, Wetzels JF. Recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation: Analysis of the incidence, risk factors, and impact on graft survival. *Transplantation* 1997; 63: 1628–1633.
29. Braun MC, Stablein DM, Hamiwka LA, Bell L, Bartosh SM, Strife CF. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis type II in renal allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study experience. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2225–2233.
30. Lien YH, Scott K. Long-term cyclophosphamide treatment for recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis after transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 539–543.
31. Saxena R, Frankel WL, Sedmak DD et al. Recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allograft: Successful treatment with plasmapheresis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 749–752.
32. Kurtz KA, Schlueter AJ. Management of membranoproliferative glomerulonephritis type II with plasmapheresis. *J Clin Apher* 2002; 17: 135–137.
33. Dabade TS, Grande JP, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Am J Transplant*. 2008 Jun;8(6):1318-22.
34. El-Zoghby ZM, Grande JP, Fraile MG, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent Idiopathic Membranous Nephropathy: Early Diagnosis by Protocol Biopsies and Treatment with Anti-CD20 Monoclonal Antibodies. *Am J Transplant*. 2009 Oct 21. [Epub ahead of print]
35. Ponticelli C, Banfi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2006; 19: 789–794.
36. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, Goodship TH, Remuzzi G, International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP: Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated haemolytic uremic syndrome: Prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 88–99, 2006.
37. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrenente after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 619–629.

38. Toussaint N; The CARL guidelines. Renal transplantation Caring for Australians with Renal Impairment (CARI)Nephrology. 2008 Jul;13 Suppl 2:S37-43.
39. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S33–S37.
40. Cybulla M, Walter KN, Schwarting A, Divito R, Feriozzi S, Sunder-Plassmann G; European FOS Investigators Group. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. *Transpl Int.* 2009 Apr;22(4):475-81.
41. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation.* 2009 Jan 27;87(2):280-5.
42. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, Kaplan B. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation.* 2000 Jun 15;69(11):2337-9.

Trasplante renal y Diabetes Mellitus

1. Narayan, KM, Boyle, JP, Thompson, TJ, et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290:1884.
2. Gaston, RS, Basadonna, G, Cosio, FG, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:529.
3. Wolfe, RA, Ashby, VB, Milford, EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725.
4. Locatelli, F, Pozzoni, P, Del Vecchio, L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 Suppl 1:S25.
5. Larsen J. Pancreas Transplantation: Indications and Consequences. *Endocrine Reviews* 2004;25:919-46.
6. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1.
7. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int.* 2003;Suppl 87:S24-S31.
8. Ashley EA, Raxwal V, Finlay M, Froelicher V: Diagnosing coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:201-208.
9. Ivens K, Gradaus F, Heering P, et al. Myocardial revascularization in patients with end-stage renal disease: Comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting. *Int Urol Nephrol.* 2001;32:717-723.
10. Keeley EC, Kadakia R, Soman S, Borzak S, McCullough PA. Analysis of long-term survival after revascularization in patients with chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;92:509-514.
11. Burt RK, Gupta-Burt S, Suki WN, Barcenas CG, Ferguson JJ, Van Buren CT. Reversal of left ventricular dysfunction after renal transplantation. *Ann Intern Med.* 1989; 111:635-640.
12. Elmore EM, Mosquera A, Weinberger J. The prevalence of asymptomatic intracranial large-vessel occlusive disease: The role of diabetes. *J Neuroimaging.* 2003; 13:224-227.
13. Matas AJ, Kasiske B, Miller L. Proposed guidelines for re-evaluation of patients on the waiting list for renal cadaver transplantation. *Transplantation.* 2002;73:811-812.
14. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on longterm patient survival. *Transplantation.* 2001; 71(1):82-90.
15. Biesenbach G; Königsrainer K; Gross C. and Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transplant Int.* 2005 18 (9):1054 – 1060.
16. Bunnapradist S, Cho YW, Cecka JM, Wilkinson A, Danovitch GM. Kidney allograft and patient survival in type I diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas kidney transplants: a multivariate analysis of the UNOS database. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(1):208-13.
17. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, Zehrer JL, Savik K. Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation.* 2000;70(12):1736-46
18. Edmond A. Ryan, Breay W. Paty, Peter A. Senior and A. M. James Shapiro Risks and side effects of islet transplantation *Current Diabetes Rep.* 2004;4: 304-309.
19. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al: New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation.* 2003; 75:SS3-S24. (suppl 10).

20. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*, 2002; 59:732-737.
21. Kasiske BL; Snyder JJ; Gilbertson D; Matas AJ Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003 Feb;3(2):178-85.
22. Wilkinson A; Davidson J; Dotta F; Home PD; Keown P, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*. 2005 Jun;19(3):291-298.
23. Sumrani, N, Delaney, V, Ding, Z, et al. Posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1991; 23:1249.
24. Fabrizi F; Martin P; Dixit V; Bunnapradist S; Kanwal F; Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005 Oct;5(10):2433-2440.
25. GURSOY, M, KOKSAL, R, KARAVELIOGLU, D, et al. Pretransplantation alpha-interferon therapy and the effect of hepatitis C virus infection on kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2000; 32:580.
26. Markell M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis* 2004 Jun;43(6):953-65.
27. Helmesaeth, J, Sagedal, S, Hartmann, A, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 2004; 47:1550.
28. Hjelmesaeth J; Hartmann A; Kofstad J; Egeland T; Stenstrom J; Fauchald P. Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Apr;16(4):829-35.
29. Hjelmesaeth J; Hartmann A; Kofstad J; Stenstrom J; Leivestad T; Egeland T; Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997 Oct 15;64(7):979-83.
30. Drachenberg CB; Klassen DK; Weir MR; Wiland A; et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Apr;16(4):829-35.
31. Ekberg H; Tedesco-Silva H; Demirbas A; Vitko S; Nashan B; et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562-75.
32. Johnston O; Rose CL; Webster AC; Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;19(7):1411-8.
33. Miles AM; Sumrani N; Horowitz R; Homel P; et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes?.. *Transplantation*. 1998 Feb 15;65(3):380-4.
34. Schiel R; Heinrich S; Steiner T; et al. Long-term prognosis of patients after kidney without diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Mar; 20.

Diagnóstico, prevención y tratamiento de la infección por Citomegalovirus (CMV) en Trasplante Renal

1. Halling VW, Maine GT, Groettum CM, Wilson JA, Spesard J, Brojanac S, et al. Clinical evaluation of a new recombinant antigen based cytomegalovirus immunoglobulin M immunoassay in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 395-397.
2. Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, Matas AJ. Association between cytomegalovirus disease and chronic rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1879-1883.
3. Wentworth B, Alexander ER. Seroepidemiology of infections due to members of the herpes virus Group. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 496-507.
4. Pang XL, Chui L, Fenton J, LeBlanc B, Preiksaitis JK. Comparison of LightCycler-based PCR, COBAS amplicor CMV monitor, and pp65 antigenemia assays for quantitative measurement of cytomegalovirus viral load in peripheral blood specimens from patients after solid organ transplantation. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3167-74.
5. Snyderman DR, Werner BG, Dougherty NN, Griffith J, Rubin RH, Dienstag JL, et al. Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 984-991.
6. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1191.

7. Aitken C, Barrett-Muir W, Millar C, Templeton K, Thomas J, Sheridan F, et al. Use of molecular assays in diagnosis and monitoring of cytomegalovirus disease following renal transplantation. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2804-2807.
8. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365: 2105-2115.
9. Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 139-145.
10. Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 869-880.
11. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 2134-2143.
12. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecová M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 69-77.
13. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008; 8: 975-983.
14. Freeman RB, Paya C, Pescovitz MD, Humar A, Dominguez E, Washburn K, et al. Risk factors for cytomegalovirus viremia and disease developing after prophylaxis in high-risk solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78: 1765-1773.
15. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Midtvedt K, Foss A, Asberg A, et al. Pre-emptive therapy of CMV pp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1899-1908.
16. Ketteler M, et al. An update on herpes virus infection in graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1708-1706.
17. Doyle AM, Warburton KM, Goral S, Blumberg E, Grossman RA, Bloom RD. 24-week oral ganciclovir prophylaxis in kidney recipients is associated with reduced symptomatic cytomegalovirus disease compared to a 12-week course. *Transplantation* 2006; 81: 1106-1111.
18. Helanterä I, Lautenschlager I, Koskinen P. Prospective follow-up of primary CMV infections after 6 months of valganciclovir prophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 316 – 320.
19. Humar A. Is it time to cut down on steroids?. *Am J Transplant* 2009; 9: 248.
20. Kumar D, Chernenko S, Moussa G, Cobos I, Manuel O, Preiksaitis J, et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1214.
21. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-620.
22. Flechner SM, Avery RK, Fisher R, Mastroianni BA, Papajcic DA, O'Malley KJ, et al. A randomized prospective controlled trial of oral aciclovir versus oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 1682-1688.
23. Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D, Doran M, Murray BM, Neylan JF, et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipient oral ganciclovir or oral aciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 112-117.

Trasplante Renal y Virus Hepatitis C

1. Wolfe RA, Ashiby VB, Midford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients and dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725–30.
2. Cofre R, López-Gómez J, Moreno F, et al. Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 93–100.
3. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKT, Chan RT. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993; 17: 5–8.
4. Pereira BJG. Hepatitis C in organ transplantation. Its significance and influence on transplantation policies. *Curr Op Nephrol Hypertens* 1993; 2: 912–22.

5. Morales J, Campistol J. Transplantation in patients with Hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1343–53.
6. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
7. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99.
8. Fabrizi F, Martín P, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kid Dis* 2001; 38: 919-934.
9. Morales JM, Campistol JM, Andres A, Rodicio JL. Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1997; 6: 511-5.
10. Widell A, Mansson S, Persson NH, et al. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV) infected patients transplanted with an HCV infected kidney. *Transplantation* 1995; 5;60 (7):642-647.
11. Sanchez-Tapias JM Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*, 1999; 31 (Supl. 1): 107-112.
12. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS: Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med*, 1991;325: 454-60.
13. Campistol JM, Esforzado N, Martínez J, Roselló L, Veciana L, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2704-9.
14. Campistol JM, Esforzado N, Morales JM, Barrera JM. Trasplante renal en pacientes virus de la hepatitis C positivo. *Nefrología*, 2002; XXII (S5): 62-66.
15. Adrian Covic, Daniel Abramowicz, Annette Bruchfeld, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) hepatitis C guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 719–727.

Trasplante Renal en Pacientes con Virus Hepatitis B

1. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int* 2003; 63: 2222–2229.
2. Tokars JL, Frank M, Alter MJ et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2000. *Semin Dial* 2002; 15: 162–171.
3. Harnett JD, Zeldis JB, Parfrey PS et al. Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. Further epidemiologic and serologic studies. *Transplantation*. 1987; 44: 369–376.
4. Fabrizi F; Martin P; Dixit V; Kanwal F; Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2913-21.
5. Bain VG. Hepatitis B in transplantation. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 153-165.
6. Siagris D, Christofidou M, Triga K et al. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Nephrol* 2006; 19: 327–333.
7. Knoll A, Pietrzyk M, Loss M et al. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: Low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005; 79: 1631–1633.
8. Berger A, Preiser W, Kachel HG et al. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2005; 32: 162–165.
9. Durlík M, Gaciong Z, Rowinska D et al. Long-term results of treatment of chronic hepatitis B, C and D with interferon-alpha in renal allograft recipients. *Transpl Int* 1998; 11(Suppl 1): S135–139.
10. Santos L, Alves R, Macario F, Parada B, Campos M, Mota A. Impact of hepatitis B and C virus infections on kidney transplantation: a single center experience. *Transplant Proc*. 2009 Apr;41(3):880-2.

Trasplante renal en pacientes con VIH

1. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation*. 2003; 75: 425-429.
2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Peiss P, d'Arminio, Monforte A. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003; 362: 22-29.
3. Frassetto I, Schoenfeld PY, Hemphreys MH. Increasing incidence of HIV-associated nephropathy at San Francisco General Hospital. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18: 655-659.
4. Rao TK. Human immunodeficiency virus infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial*. 2003;16:233-44.

5. Rodriguez R, Mendelson M, O'hare AM. Determinants of survival among HIVinfected chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14: 1307-1313.
6. Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LYC, Kimmel PL. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1633-9.
7. Roefs A, van der Ende M, IJzermans J, Weimar W, van Gelder T. Longterm survival after kidney transplantation in an HIV-positive patient. *Clin Transplant* 2009; 23: 278–281.
8. Trullás JC, Miró JM, Barril G, Ros S, Burgos FJ, Moreno A. Trasplante renal en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23: 363-374.
9. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation*. 2003; 75:425-9.
10. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV infected patients. *Transplantation*. 2003;75:425-9.
11. EBPB (European expert group on renal transplantation). Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 (suppl 7):3-38.
12. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: an update. *Kidney International*. 2004;66:532-41.
13. Gow PJ, Pillay D, Mutimer D. Solid organ transplantation in patients with HIV infection. *Transplantation*. 2001;72:177-81.
14. Chapuis A, Rizzardi P, D'Agostini C, Attinger A, Knabenhans C, Fleury S. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med*. 2000;6:762-8.
15. Levy NB. Psychological aspects of renal transplantation. *Psychosomatics*. 1994;35:427-33.
16. Núñez M, García-Samaniego J, Soriano V. Advances in the diagnosis and treatment of the infection by the hepatitis B virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:539-49.
17. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;29:608.
18. Joan-Carles Trullása, José M. Miró, Guillermina Barrilb et al. Trasplante renal en pacientes infectados por el VIH *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(6):363-74

Vacunación para los candidatos y receptores de trasplante

1. Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, Bammens B, Claes K, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008,8:332-337.
2. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, Lacono A, Griffith B, Fung J, Kusne S. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002,2:287-291.
3. Vilchez R, McCurry K, Dauber J, lacono A, Keenan R, Griffith B, Kusne S. Influenza and parainfluenza respiratory viral infection requiring admission in adult lung transplant recipients. *Transplantation* 2002,73:1075-1078.
4. Dopp JM, Wiegert NA, Moran JJ, Francois ML, Radford KL, Thomas H, et al. Effect of annual influenza immunization on antibody response in lung transplant patients. *Prog Transplant* 2009,19:153-159.
5. Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, Viernes ME, Pockros PJ. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001,7:311-313.
6. Gaeta GB, Pariani E, Amendola A, Brancaccio G, Cuomo G, Stornaiuolo G, et al. Influenza vaccination in patients with cirrhosis and in liver transplant recipients. *Vaccine* 2009,27:3373-3375.
7. Kumar D, Rotstein C, Miyata G, Arlen D, Humar A. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2003,187:1639-1645.
8. Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients--three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant* 2007,7:633-638.
9. Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs* 2003,63:1021-1051.
10. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003,42:1184-1192.
11. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004,20:1053-1062.

12. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-2284.
13. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplantation* 2004; 4(Suppl 10):160-163.
14. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S41–S43

Estudio de Histocompatibilidad pre y post Trasplante Renal

1. Recomendación sobre la comunicación y confirmación de datos de grupo sanguíneo de los donantes de órganos, en la gestión operativa de donación y trasplante. Ministerio de Sanidad y Consumo. Organización Nacional de Trasplantes España. 2006
http://www.ont.es/contenido.jsp?id_nodo=280&&keyword=&auditoria=F
2. Standardized packaging, labeling and transporting of organs, vessels, and tissue typing materials. UNOS November 2009
<http://www.unos.org/policiesandbylaws/policies.asp?resources=true>
3. United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation Compiled by a joint working party of the British Transplantation Society and the Renal Association Second edition April 2005 Posted on www.bts.org.uk & www.renal.org - October 2005.
4. Guidelines on Renal Transplantation T. Kälble, A Alcaraz, K Budde, U Humke, G Karam, M Lucan, G Nicita, C Süsal European Association of Urology 2009.
5. Guidelines for the detection and characterization of clinically relevant antibodies in solid organ transplantation British Transplantation Society August 2004.
6. Standards for solid organ transplantation in the United Kingdom British Transplantation Society 2003.
7. Renal Transplantation in Patients With Pre-Transplant Donor-Specific Antibodies and Negative Flow Cytometry Crossmatches A. M. Patela, C. Pancoskab, S. Mulgaonkara and F. L. Wenga, *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 2371–2377.
8. National conference to assess antibody -mediated rejection in solid organ transplantation Takamoto S et al, *American Journal of Transplantation* 4;1033-41,2004.
9. Normativa técnica para el transporte de sustancias infecciosas a nivel nacional hacia el ISP 2008.
http://www.ispch.cl/formularios/normativa_Transp_Sust_Infeciosas.pdf
10. Guidelines for the development of Joint written agreements between histocompatibility laboratories and transplant programs. http://www.unos.org/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_109.pdf
11. NCh2547-Of 2003 Laboratorios clínicos-Requisitos particulares para la calidad y la competencia.

Inmunosupresión en trasplante renal

1. Webster AC, Playford EG, Higgins G et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: A meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004; 77: 166–176. 4.
2. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S et al. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1771–1777.
3. 5. Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyteinduction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 817–826.
4. Morton RL, Howard K, Webster AC et al. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2258–2269.
5. Brennan DC, Daller JA, Lake KD et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl Jmed* 2006; 355: 1967–1977.
6. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75: 844–851.
7. Margreiter R, Klempnauer J, Neuhaus P et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and tacrolimus monotherapy after renal transplantation: Results of a prospective randomized trial. *AmJ Transplant* 2008; 8: 1480–1485.

8. Thomas PG, Woodside KJ, Lappin JA et al. Alemtuzumab (Campath 1H) induction with tacrolimus monotherapy is safe for high immunological risk renal transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 1509–1512.
9. Vathsala A, Ona ET, Tan SY et al. Randomized trial of Alemtuzumab for prevention of graft rejection and preservation of renal function after kidney transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 765–774.
10. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ et al. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: Early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring. *Transplantation* 2005; 80: 457–465.
11. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ et al. A randomized trial of thymoglobulin vs. alemtuzumab (with lower dose maintenance immunosuppression) vs. daclizumab in renal transplantation at 24 months of follow-up. *Clin Transplant* 2008; 22: 200–210.
12. Morton RL, Howard K, Webster AC, Wong G, Craig JC. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation *Nephrol Dial Transplant* 2009 Jul;24(7):2258-69.
13. Schadde E, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Alemtuzumab induction and triple maintenance immunotherapy in kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transpl Int* 2008; 21: vol 7,625.638.
14. Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP et al. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: A randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 711–715.
15. Kyllönen LE, Eklund BH, Pesonen EJ, Salmela KT. Trasplantation 2007 Jul 15;84(1):75-82. Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosuppression: efficacy and safety.
16. M. Wagnera,b,* , E. M. Balkc, D. M. Kentd,B. L. Kasiskee and H. Ekbergf Subgroup Analyses in Randomized Controlled Trials:The Need for Risk Stratification in Kidney Transplantation *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 2217–2222.
17. Hanaway M, Woodle SE, Mulgaonkar S et al. Twelve-month results of a multicenter, randomized trial comparing three induction agents (Alemtuzumab, Thymoglobulin and Basiliximab) with tacrolimus, mycophenolate mofetil and a rapid steroid withdrawal in renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 177–336.
18. Alemtuzumab induction and triple maintenance immunotherapy in kidney transplantation from donors after cardiac death Erik Schadde,1 Anthony M. D'Alessandro,2 Stuart J. Knechtle,2 Jon Odorico,2 Yolanda Becker,2 John Pirsch,2 Hans Sollinger2 and Luis A. Fernandez2 *Transplant International* 21 (2008) 625–636.
19. Alemtuzumab versus interleukin -2 receptor antibodies induction in living donor kidney transplantation. M sampaio, A Kadiyal , J gill, et al *Transplantation* vol 88,nº7, oct 15,2009.
20. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs* 2003;63(24):2803-35.
21. Angela C Webster *Nephrology* 2007; 12, S75–S84 The addition of anti-CD25 antibody induction to standard immunosuppressive therapy for kidney transplant recipients 2009;3:51-6.
22. Koch M, Becker T, Lueck R, Neipp M, Klempnauer J, Nashan B. Basiliximab induction therapy in kidney transplantation: Benefits for long term allograft function after 10 years? *Biologics* 2009;3:51-6.
23. Reduced Dose Rabbit Anti-Thymocyte Globulin Induction for Prevention of Acute Rejection in High-Risk Kidney Transplant Recipients Klem, P.; Cooper, J.E.; Weiss, A.S.; Gralla, J.; Owen, P.; Chan, L.; Wiseman, A.C. *Transplantation* 2009;88:nº7: 891–896.
24. Moudgil A, puliyanda D. Induction therapy in pediatric renal transplant recipients : an overview. *Paediatr drugs* 2007; 9(5): 323-41

Inmunosupresión en trasplante renal

Terapias de Mantención

1. Quiroga I, McShane P, Koo DD, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1689–1696.
2. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331: 810.
3. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7: 1506–1514.

4. Kyllönen LE, Eklund BH, Pesonen EJ, Salmela KT. Trasplantation 2007 Jul 15;84(1):75-82. Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosuppression: efficacy and safety.
5. Opelz G, Dohler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 795–802.
6. Kdigo clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3)vol19; 1-155.
7. Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: The MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1973.
8. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): A randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 503–512.
9. Ekberg H, Grinyo J, Nashan B, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR Study. *Am J Transplant* 2007; 7: 560–570.
10. Goldfarb-Rumyantzev AS, Smith L, Shihab FS, et al. Role of maintenance immunosuppressive regimen in kidney transplant outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 563.
11. Ojo AO, Meier-Kriesche H-U, Hanson JA, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69: 2405.
12. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562–2575.
13. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA et al. A randomized, prospective, pharmaco-economic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80: 41–46.
14. Knight SR, Russell NK, Barcena L et al. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: A systematic review. *Transplantation* 2009; 87: 785–794.
15. Craig JC, Webster AC, McDonald SP. The case of azathioprine versus mycophenolate. Do different drugs really cause different transplant outcomes? *Transplantation* 2009; 87: 803–804 MMF.
16. Bolin P, Shihab FS, Mulloy L, Henning AK, Gao J, Bartucci M, Colman J, First MR: OPTIMA study Group . Optimizing tacrolimus therapy in the maintenance of renal allografts :12 months results *Transplantation* 2008;86(1):88-95.
17. Roberts IS, Stratopoulos C, Zilveti M, Reddy S, Friend PJ. Impact of immunosuppression on the incidence of early subclinical renal allograft rejection: implications for protocol biopsy policy. *Transplant Int* 2009 Aug;22(8):831-6.
18. Halloran, P.F. Review Immunosuppressive drugs for kidney transplantation *The New England Journal of Medicine*,2004,351(26):275-29.
19. Kleim V, Fricke L et al. Transplant Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: Results of a randomized clinical trial *American Journal of Transplantation* 2008. Vol: 8, Nro: 5, Págs: 975 – 983.
20. Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008; 248: 564–577.
21. Pascual J, Quereda C, Zamora J, et al. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 2004; 78: 1548–1556.
22. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 307–316.
23. Buchler M, Caillard S, Barbier S, et al. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am J Transplant* 2007; 7: 2522–2531.
24. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: A prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004; 77: 1555–1561.
25. Van Den Akker JM, Wetzels JF, Hoitsma AJ. Proteinuria following conversion from azathioprine to sirolimus in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2006; 70: 1355–1357.

26. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; 81: 1234–1248.
27. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87: 233–242.
28. Vicenti F, Ramos E, Erastlstrom C, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplant* 2001; 71:1282-7.
29. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:581.
30. Lebachu Y, Thierry A, Toupance O, et al. Efficacy of renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation Concept Study. *A J of Transplantation* 2009;9:1115-1123.
31. Osama Gaber, B Kahan, C Van Buren et al. Comparison of sirolimus plus tacrolimus versus sirolimus plus cyclosporine in high risk renal allograft recipients : results from an open label randomized trial. *Transplantation* vol 86, nº8, nov 15, 2008.
32. Bumbea V, Kamar N, Ribes D, Esposito L, Modesto A, Guitard J, et al. Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Nephrology Dial Transplant* 2005;20: 2517-2523.
33. *Transplantation* 2009 ,april, 27,87(8):1264.
34. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 2008; 22:1-15.
35. Shena. *Transplantation* 2009 april 27,87(supl) s30-3.
36. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. Teraski P, Ozawa M. *Am J of Transplantation*,4; 438-443, 2004.
37. Knight SR, Morris PJ. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation* 2008; 85: 1675–1685.
38. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580–590.
39. Wagner M., Balk E. M., Kent D. M., Kasiske B. L., H. Ekberg Subgroup Analyses in Randomized Controlled Trials: The Need for Risk Stratification in Kidney Transplantation *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 2217–2222.

Complicaciones inmunológicas del trasplante

1. Cornell LD , Smith RN, Colvin RB. *Kidney international : mechanisms of rejection and acceptance* *Ann Rev Pathol* 2008;3:189-220
2. Tomasoni S , Remuzzi G, Benigni A . *Allograft rejection : acute and chronic studies : contrib Nephrol* 2008;159:122-34
3. Solez K, Colvin RB, Racussen LC, et al . *Banff 05 meeting report : differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy(CAN)* *Am J Transplant* 2007; 7(3):518-26
4. Solez K, Colvin RB, Racussen LC, et al . *Banff 07 classification of renal allograft pathology :update and future directions . Am J Transplant* 2008;8(4):753-60

Complicaciones inmunológicas del trasplante

Rechazo hiperagudo

1. Gloor J, Cosio F, Lager DJ, Stegall MD : *The spectrum of antibodies –mediated renal allograft injury :implications for treatment* . *Am J Transplant* 2008, 8(7):1367-73.
2. Doxiadis II , Diquesnoy RJ, class FH. *Extending options for highly sensitized patients to receive a suitable kidney graft . Curr opin immunol* 2005;17(5):536-40.

Complicaciones inmunológicas del trasplante

Rechazo agudo

1. Solez K, Colvin RB, Racussen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. *Banff 07 classification of renal allograft pathology :update and future directions . Am J Transplant* 2008;8(4):753-60

2. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients . Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001; 71: 652-58.
3. Mauyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schenneberger EE, Pascual M, Saidman SI, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation II .Morphology , immunopathology and pathologic classification .*J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 779-787.
4. Feucht HE, Schnneeberger H, Hillebrand G, Burkhard G, Weiss M, Land W, Albert E: Capillary deposition of C4d complement fragment and early graft loss. *Kidney Int* 1993; 43: 1933-38.
5. Racusen, LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria –an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3(6): 708-14.
6. Collins AB, Schneeberger E, Pascual M, Saidman S, Williams W, Tolkoff-Rubin N, et al. Significance of donor-specific antibodies in acute rejection. *Transplant Proc* 2005; 37(9):3693-4.
7. Bohming G, Regele H: Diagnosis and treatment of antibody –mediated kidney allograft rejection. *Transpl Int*, 2003;16(11):773-87.
8. Colvin RB: Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: Diagnostic A significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am soc Nephrol* 1999; 10: 2208-2214.
9. Watschinger B, Pascual M: Capillary C4d deposition as a marker of humoral immunity in renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1420-2423.
10. Bohming GA, Exner M, Habicht A, Schillinger M, Lang U, Kletzmayer J, et al. Capillary C4d deposition in kidney allografts: A specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1091-1099.
11. Collins AB, Scheneberger E, Pascual MA, Saidman S, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, et al. Complement activation in acute humoral rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2203-2214.
12. Cai J, Terasaki PI. Humoral theory of transplantation: mechanism, prevention, and treatment. *Hum Immunol.* 2005; 66(4):334-42.
13. Colvin RB, Smith RN. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(10):807-17.
14. Adrian E, Simone B, Sohrab B, et al Cytomegalovirus and polyomavirus Bk posttransplant Nephrol dial transplante 2007,22 suppl 8 . viii72-82

Complicaciones inmunológicas del trasplante

Tratamiento del rechazo agudo celular y humoral

1. Kuypers DR Immunosuppressive drug therapy and subclinical acute renal allograft rejection : Impact and effect *Transplantation* 2008;85 (7 suppl): S25-30
2. Gloor J, Cosio F, Iager DJ, Stegall MD . The spectrum of antibody – mediated renal allograft injury : implications for treatment . *Am J Transplant* 2008; 8 (7) : 1367-73.
3. Cornell LD , Smith RN, Colvin RB *Kisney international: mechanisms of rejection and acceptance* *Ann Rev Pathol* 2008;3:189-220.
4. Tomasoni S , Remuzzi G, Benigni A . *Allograft rejection : acute and chronic studies: contrib Nephrol* 2008;159:122-34.
5. Webster AC ,Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients : a systematic review of randomized trial data *Transplantation* 2006; 81(7): 953-65.
6. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 2003; 75(9):1490-1495.
7. Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE, Samaniego-Picota M, Haas M, Kopchaliiska D, Leffell MS. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation* 2003; 76(10):1519-1525.
8. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation.* 2000 Sep 27; 70(6):887-95.
9. Shah A, Nadasdy T, Arend L, Brennan J, Leong N, Coppage M, et al. Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation* 2004, 77: 1399-1405.

10. Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, Admon D, Chen G, Fishbein MC, et al. Post transplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 1998; 66(6):800-5.
11. Moger V, Ravishankar MS, Sakhuja V, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. Intravenous immunoglobulin: a safe option for treatment of steroid-resistant rejection in the presence of infection. *Transplantation*. 2004 May 15; 77(9):1455-6.
12. Montgomery RA, Simpkins CE, Warren DS, Zachary AA, Cooper M, King K, et al. Supplement Anti CD20 rescue therapy for acute antibody mediated rejection in kidney transplant recipients to transplantation O-360, *Transplantation* 2004; 78 supp 2, pag 140-141.
13. Bohmig GA, Regele H, Exner M, Derhartunian V, Kletzmayer J, Saemann MD, et al. B C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption.. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(11):2482-9.
14. Nojima M; Yoshimito T; Nakao, A; Maruyama T , Takiuchi H; Izumi M ; et al. Combined therapy of deoxyspergualin and plasmapheresis: a useful treatment for antibody-mediated acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78(2) Supplement 1:282.
15. Jordan S, Cunningham-Rundies C, McEwan R Utility of intravenous Immune Globulin in kidney transplantation: Efficacy, safety and Cost .*American Journal of Transplantation* 2003;3:653-664.
16. Akalin E, Bromberg JS. Intravenous Immunoglobulin induction treatment in flow cytometry cross-match –positive kidney transplant recipients .*Human Immunology* 2005; 66, 359-363.
17. Wang H, Jiang J, Liu W, Kubelik D, Chen G, Gies D, et al. . Prevention of acute vascular rejection by a functionally blocking anti-C5 monoclonal antibody combined with cyclosporine. *Transplantation*. 2005 May 15;79 (9):1121-7.
18. Pierson RN 3rd, Loyd JE, Goodwin A, Majors D, Dummer JS, Mohacs P, et al. Successful management of an ABO-mismatched lung allograft using antigen-specific immunoadsorption, complement inhibition, and immunomodulatory therapy. *Transplantation*. 2002 Jul 15; 74(1):79-84.
19. Theruvath TP, Saidman SL, Mauiyyedi S, Delmonico FL, Williams WW, Tolckoff-Rubin N, et al. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001 Jul 15; 72(1):77-83.
20. Talbot D, White M, Shenton BK, Bell A, Forsythe JL, Proud G, Taylor RM. Flow cytometric crossmatching in renal transplantation--the long-term outcome. *Transpl Immunol*. 1995 Dec;3(4):352-7.
21. Iñaki Y, Teraski P Primary nonfunction in human cadáver kidney transplantation: evidence for hidden hyperacute rejection. *Clin Transplantation*,1987;1;125-131.
22. Nishikawa K, Terasaki P: Annual trends and triple therapy : 1991-2000. *Clinical Transp* 2001 in Cecka JM, Teraski PI UCLA Immunogenetics Center , Los Angeles CA, 2002: 247-269.
23. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, Kuo PC, Reinsmoen, N, Fields T, Howell DN, Smith R. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 2003; 75(9):1490-1495.
24. Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE, Samaniego-Picota M, Haas M, Kopchaliiska D, Leffell MS. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation* 2003; 76(10):1519-1525.
25. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, Maley WR, Ratner LE. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation*. 2000 Sep 27;70(6):887-95.
26. Shah A, Nadasdy T, Arend L, Brennan J, Leong N, Coppage M, et al. Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation* 2004 , 77: 1399-1405.
27. Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, Admon D, Chen G, Fishbein MC, et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 1998 ;66(6):800-5.
28. Moger V, Ravishankar MS, Sakhuja V, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. Intravenous immunoglobulin: a safe option for treatment of steroid-resistant rejection in the presence of infection. *Transplantation*. 2004 May 15;77(9):1455-6.
29. Montgomery RA, Simpkins CE, Warren DS, Zachary AA, Cooper M, King K, et al. Supplement Anti CD20 rescue therapy for acute antibody mediated rejection in kidney transplant recipients to transplantation O-360, *Transplantation* 2004; 78 supp 2, pag 140-141.

30. Bohmig GA, Regele H, Exner M, Derhartunian V, Kletzmayer J, Saemann MD, et al. B C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephrol.* 2001 ; 12(11):2482-9.
31. Jordan S, Cunningham-Rundies C, McEwan R Utility of intravenous Immune Globulin in kidney transplantation : Efficacy, safety and Cost .*American Journal of Transplantation* 2003;3:653-664.
32. Wang H, Jiang J, Liu W, Kubelik D, Chen G, Gies D, et al. Prevention of acute vascular rejection by a functionally blocking anti-C5 monoclonal antibody combined with cyclosporine. *Transplantation.* 2005 May 15;79(9):1121-7.
33. Pierson RN 3rd, Loyd JE, Goodwin A, Majors D, Dummer JS, Mohacsi P, et al. Successful management of an ABO-mismatched lung allograft using antigen-specific immunoadsorption, complement inhibition, and immunomodulatory therapy. *Transplantation.* 2002 Jul 15;74(1):79-84.
34. Theruvath TP, Saidman SL, Mauyyedi S, Delmonico FL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, et al. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001 Jul 15;72(1):77-83.
35. Sun Q, Liu ZH, Yin G, Chen H, Chen J, Ji S, Li LS. Tacrolimus combined with mycophenolate mofetil can effectively reverse C4d-positive steroid-resistant acute rejection in Chinese renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Feb;21(2):510-7.
36. Cai, J; Terasaki, PI.; Bloom, DD, Torrealba, JR., Friedl, A; Sollinger, HW. ; Knechtle, SJ. : Correlation Between Human Leukocyte Antigen Antibody Production and Serum Creatinine in Patients Receiving
37. Everly, Matthew J et al. Bortezomib Provides Effective Therapy for Antibody- and Cell-Mediated Acute Rejection *Transplantation:* 27 December 2008 - Volume 86 - Issue 12 - pp 1754-1761.
38. Pefaur J, Díaz P, Panace R, Salinas P, Fiabane A, Quinteros N, Chea R, Naranjo E, Wurgaft A, Beltran E, Elgueta S, Wegmann ME, Gajardo JG, Contreras L Early and late humoral rejection: a clinicopathologic entity in two times. *Transplant Proc.* 2008 Nov;40(9):3229-36.
39. J Pefaur; S Elgueta; E Beltrán; L Contreras, La importancia clínica de la aloreactividad humoral en trasplante, presentación de un caso clínico en ausencia inicial de rasgos histomorfológicos característicos. *Revista Latinoamericana de Nefrología* vol 12 ,nº1; pag125-143 julio 2007.

Complicaciones Inmunológicas

Protocolo de Tratamiento Rechazo agudo celular, humoral y humoral tardío.

1. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9: 527–535.
2. Meyers CM, Kirk AD. Workshop on late renal allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2005; 5: 1600–1605.
3. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: Current concepts and future directions. *Transplantation* 2006; 81: 643–654.
4. Birnbaum LM, Lipman M, Paraskevas S, et al. Management of chronic allograft nephropathy: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 860–865.
5. Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. *Transplantation* 2008; 85: 1261–1269.
6. Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72: 438–444.
7. Sis B, Campbell PM, Mueller T, et al. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause. *Am J Transplant* 2007; 7: 1743–1752.

Disfunción crónica del trasplante renal

1. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2007; 7(3):518-16.
2. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349:2326-33.
3. Mauyyedi S, Della Pelle P, Saidman S, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:574-582.
4. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, et al. Complement activation in acute humoral rejection : diagnostic significance of C4d depts in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (10):2208-14.
5. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology. Updates and future directions. *American Journal of Transplantation* 2008; 8:753-60.

6. Fotheringham J, Angel CA, McKane W. Transplant glomerulopathy: morphology associations and mechanism. *Nephron Clin Pract* 2009; 113(1):1-7.
7. Fogo AB, Kasharian M. Trasplante renal. En *Atlas Diagnóstico de Patología Renal*. Edición en español, Elsevier España SA 2006; 399-417.
8. Delgado P, Torres A. Complicaciones a largo plazo del trasplante renal. En *Avendaño LH, Nefrología Clínica*. 3ª edición, Editorial Médica Panamericana España 2008; 1048-58.
9. CTS Collaborative Transplant Study. www.ctstransplant.org
10. Basar H, Soran A, Shapiro R, et al. Transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation* 1999; 67:1191-93.
11. de Fijter W, Mallat MJK, Doxiadis IIN, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1538-46.
12. Franz S, Regeniter A, Hopfer H, et al. Tubular toxicity in sirolimus and cyclosporine- based transplant immunosuppression strategies: an ancillary study from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009 Nov 16 [Epub ahead of print].
13. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9:S14-15.
14. Fehr T, Rüsi B, Fischer A, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplantation* 2009; 87(12):1837-41.
15. Fioretto P, Steffes MW, Mihatsch MJ, et al. Cyclosporine associated lesions in native kidneys of diabetic pancreas transplant recipients. *Kidney Int* 1995; 48(2):489-95.
16. Mihatsch MJ, Kyo M; Morozumi K, et al. The side-effects of cyclosporine A and tacrolimus. *Clin Nephrol* 1998; 49(6):358-63.
17. Gloor J, Cosio F, Lager DJ, et al. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am J Transplant* 2008; 8(7):1367-73.

Complicaciones quirúrgicas

1. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, Kremers WK, Stegall MD. Wound- healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004;77(10):1555-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239621>
2. Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham KJ, Payne WD, Matas AJ. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001;72(12):1920-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773889>
3. Azar GJ, Zarifian AA, Frentz GD, Tesi RJ, Etheredge EE. Renal allograft rupture: a clinical review. *Clin Transplant* 1996;10(6 Pt 2):635-8.
4. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant* 2005;5(8):1992-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996250>.
5. Brandenburg VM, Frank RD, Riehl J. Color-coded duplex sonography study of arteriovenous fistulae and pseudoaneurysms complicating percutaneous renal allograft biopsy. *Clin Nephrol* 2002;58(6): 398-404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12508960>
6. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, Mastroianni B, Savas K, Goldfarb D, Modlin CS, Krishnamurthi V, Novick A. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation* 2003;76(12):1729-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688524>.
7. Rogers CC, Hanaway M, Alloway RR. Corticosteroid avoidance ameliorates lymphocele formation and wound healing complications associated with sirolimus therapy. *Transplant Proc* 2005;37(2):795-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848534>.
8. Gogus C, Yaman O, Soygur T, Beduk Y, Gogus O. Urological complications in renal transplantation: long-term follow-up of the Woodruff ureteroneocystostomy procedure in 433 patients. *Urol Int* 2002;69(2):99-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187037>.
9. Karam G, Maillet F, Parant S, Soullillou JP, Giral-Classe M. Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival. *Transplantation* 2004;78(5): 725-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371676>.

10. Secin FP, Rovegno AR, Marrugat RE, Virasoro R, Lautersztein GA, Fernandez H. Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. *J Urol* 2002;168(3):926-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187192>
11. Shaul DB, Xie HW, Shimada H, Hardy BE, Anderson KD. Venous ischemia as a cause of ureteral necrosis in transplanted ureters. *J Pediatr Surg* 1999;34(11):1725-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591580>
12. Karam G, Hetet JR, Maillet F, Rigaud J, Hourmant M, Soullou JP, Giral M. Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival. *Am J Transplant* 2006;6(2):352-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426320>
13. Schwartz BF, Chatham JR, Bretan P, Goharderakhshan R, Stoller ML. Treatment of refractory kidney transplant ureteral strictures using balloon cautery endoureterotomy. *Urology* 2001;58(4):536-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597533>
14. Mallet R, Game X, Mouzin M, Sarramon JP, Vaessen C, Malavaud B, Rischmann P. [Symptomatic vesicoureteral reflux in kidney transplantation: results of endoscopic injections of teflon and predictive factors for success]. *Prog Urol* 2003;13(4):598-601. [article in French] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14650289>
15. Abbott KC, Schenkman N, Swanson SJ, Agodoa LY. Hospitalized nephrolithiasis after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3(4):465-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694070>
16. Crook TJ, Keoghane SR. Renal transplant lithiasis: rare but time-consuming. *BJU Int* 2005;95(7): 931-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839905>
17. Akbar SA, Jafri SZ, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics* 2005;25(5):1335-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160115>
18. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):134-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694165>
19. Spinosa DJ, Isaacs RB, Matsumoto AH, Angle JF, Hagspiel KD, Leung DA. Angiographic evaluation and treatment of transplant renal artery stenosis. *Curr Opin Urol* 2001;11(2):197-205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224752>
20. Duckett T, Bretan PNJ, Cochran ST, Rajfer J, Rosenthal JT. Noninvasive radiological diagnosis of renal vein thrombosis in renal transplantation. *J Urol* 1991;146(2):403-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1856941>
21. Ladinsky GA, Goral S. Macroscopic hematuria in a kidney transplant recipient: a rare cause. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):e3-e7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16377377>
22. Taghavi M, Shojae Fard A, Mehraei R, Shadman M. Late onset anastomotic pseudoaneurysm of renal allograft artery: case report, diagnosis, and treatment. *Transplant Proc* 2005;37(10):4297-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182825>
23. Goel M, Flechner SM, Zhou L, Mastroianni B, Savas K, Derweesh I, Patel P, Modlin C, Goldfarb D, Novick AC. The influence of various maintenance immunosuppressive drugs on lymphocyte formation and treatment after kidney transplantation. *J Urol* 2004;171(5):1788-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076277>
24. Valente JF, Hricik D, Weigel K, Seaman D, Knauss T, Siegel CT, Bodziak K, Schulak JA. Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(9):1128-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12919093>

Hipertensión arterial en trasplante renal

1. Izzo JL, Levy D, Black HR. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35:1021-24.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication 2003: N° 03-5233.
3. Saieh C, Pinto V, Wolff. Hipertensión arterial pediátrica. *Rev Med Clin Condes* 2005; 16(2):60-70.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9:S71-9.
5. Encuesta Nacional de Salud 2003; www.minsal.cl
6. Zeier M, Mandelbaum A, Ritz E. Hypertension in the transplanted patient. *Nephron* 1998; 80: 257-268.
7. Prospective Studies Collaboration. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.

8. Go AS, Chertow GM, Farr D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-305.
9. Schaeffner ES, Kurth T, Bowman TS, et al. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1246-51.
10. Hillebrand U, Suwelack BM, Loley K, et al. Blood pressure, antihypertensive treatment, and graft survival in kidney transplant patients. *Transpl Int* 2009; 22(11):1073-80.
11. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998; 53:217-22.
12. Flores JC, Alvo M, Borja H, et al. Sociedad Chilena de Nefrología. Enfermedad renal crónica: clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Med Chile* 2009; 137:137-77.
13. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, et al. A randomized trial of furosemide vs. hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(2):349-53.

Dislipidemias

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9:S71-9.
2. Delgado P, Torres A. Complicaciones a largo plazo del trasplante renal. En Avendaño LH *Nefrología Clínica*. Tercera Edición, Editorial Panamericana España 2008; páginas 1048-58.

Infección por virus polioma

1. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, et al. New human papova-virus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1(7712):1253-7
2. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1(7712):1257-60.
3. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009; 199(6):837-46.
4. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, et al. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation* 2009; 87(5):621-30.
5. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus associated nephropathy in renal transplantation : interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005 ; 79 :1277-86.
6. Hirsch HH, Knowles W, Dickemann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347(7):488-96.
7. Medeiros M, Alberú J, García GR, et al. Virus polioma en trasplante renal. *Nefrología* 2008; 2:293-11.
8. Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitrou JC, et al. Cost efficiency in the prospective diagnosis and follow-up of polyomavirus allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2004; 36(10):3028-31.
9. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9:S44-46.

Embarazo después de un Trasplante. Guías de manejo

1. Armenti VT . Report from de National Trasplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2004: 103 - 14.
2. Cardonick E, Moritz M, Armenti V. Pregnancy in patients with organ transplantation: a review. *Obstet Gynecol Survey* 2004;59:214-22.
3. Davison JM, Milne JE. Pregnancy and renal transplantation. *Br J Urol* 1997;80:29-32.
4. Díaz JM. Embarazo en receptoras de trasplante renal: efectos en la madre y en el niño. *Nefrología* 2008; 2 : 174-177
5. EBPB Expert Group in renal transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV.10. Long-term management of the transplant recipient- pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002. 17 (Supl. 4): 50-55.
6. Lessan-Pezeski M. Pregnancy after renal trasplantation: points to consider. *Nephrol Dial Trasplant* 2002; 17 : 703-707
7. Mastrobattista JM, Katz AR. Pregnancy after organ transplant. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:415-28.
8. Mckay DB . Pregnancy in recipients of solid organs, effects on mather and child. *N Engl J Med* 2006; 354 : 1281-93
9. Thompson BC. Pregnancy in renal trasplant recipients: the Royal Free Hospital experience. *Q J Med* 2003; 96 : 837-844

