

# BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 12:  
**NEFROLOGÍA**

Tema 12.16:  
**TRASPLANTE**

Dra. Jaqueline Pefaur Penna.



## DRA. JAQUELINE PEFAUR PENNA

### Introducción

El trasplante de órganos representa actualmente, la más exitosa terapia disponible para mejorar la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes que sufren de falla terminal de alguno de sus órganos.

Sus inicios se remontan a los albores del siglo XX cuando se desarrollaron las técnicas de cirugía vascular, que permitieron a los pioneros como Ullman, en Viena el año 1902 realizar el primer autotrasplante experimental en perros y a Jaboulay, en Lyon en 1906, realizar el primer trasplante renal en humanos, el cual fue xenotrasplante. Ya el año 1914, Carrel en Estados Unidos, se anticipaba al futuro expresando: *“el aspecto quirúrgico de los trasplantes está solucionado, todos nuestros esfuerzos deben dirigirse a desarrollar los métodos que prevengan la reacción del organismo contra el tejido extraño”*. En 1945 Hufnagel, Hume y Landsteiner, en Boston realizan el primer trasplante renal posiblemente exitoso. Se trataba de una mujer que cursaba con falla renal aguda por sepsis y a la cual el trasplante renal, que aunque funcionó solamente por algunos días probablemente le permitió sobrevivir.

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 realiza el histórico primer trasplante de corazón en el Hospital Naval de Viña del Mar, a tan solo meses de los primeros trasplantes de corazón en el mundo. Este hito, que conmovió en aquel entonces a nuestra nación nos puso a la cabeza del desarrollo en esta área en Latinoamérica y de muchos otros países del mundo. Posteriormente, el año 1988 el Dr. Juan Hepp realiza el primer trasplante hepático. Más recientemente, otros grupos inician los trasplantes combinados de riñón páncreas, de corazón –pulmón, de pulmón y de intestino. Se encuentra aún en desarrollo el trasplante de islotes pancreáticos.

El trasplante renal en Chile tiene una tasa actual de 17 pacientes por millón de población (pmp). Lejos de países como España o Francia, con tasas de 50 a 35 pmp respectivamente, situación que nos obliga a incrementar nuestro número

de trasplantes renales al menos al doble en los próximos 10 años, como también aumentar significativamente el número de trasplantes de otros órganos sólidos.

El desarrollo de la inmunobiología del trasplante nos ha conducido a una mayor comprensión y manejo del fenómeno de rechazo agudo, lo que nos ha permitido disponer actualmente de drogas más específicas y poderosas. Existe actualmente gran diversidad de drogas inmunosupresoras que nos obliga a individualizar las terapias inmunosupresoras más específicamente para su correcta aplicación.

A pesar de la optimización de los resultados en la sobrevida de los injertos a corto y mediano plazo, existe una sostenida pérdida de injertos a largo plazo por disfunción crónica del injerto. Paradojalmente, la vida media de los injertos ha experimentado sólo un discreto incremento en la última década, a pesar de todos los avances disponibles, sin lograr vencer el obstáculo del desarrollo de la nefropatía crónica del injerto. Uno de los caminos posibles para resolver este gran dilema podría ser la inducción de tolerancia clínica, sueño de los transplantólogos.

### **Epidemiología**

En nuestro país, en el 2008 más de 14.000 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 el aumento de la diabetes tipo 2. Este grupo de pacientes en tratamiento sustitutivo representa solo una proporción de los afectados con IRC, ya que una gran parte fallece antes de llegar a la diálisis, fundamentalmente por causas cardiovasculares. Sólo el 10% de estos pacientes están en lista de espera para un trasplante renal, sin embargo, esta debería ser un 25 % del total de los pacientes con terapia dialítica.

Las principales causa de IRC son la diabetes y la HTA. Las enfermedades crónicas como la cardiovascular, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica (ERC) han reemplazado a las enfermedades trasmisibles como la principal amenaza para la salud pública y han generado una mayor sobrecarga en los presupuestos de salud en todo el mundo. 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.

### **Tasa de trasplante renal**

En Chile hasta el 2008 se han realizado 5420 trasplantes renales, 33% de donante vivo y 67% de donante cadavérico. La tasa de trasplantes en Chile es

17,7 pmp (2007), con un promedio anual de 300 trasplantes renales siendo actualmente el 80% de donantes cadavéricos y 20% de donantes vivos.

### **Indicaciones de trasplante**

Son potenciales receptores todos aquellos pacientes portadores de IR Terminal con límites de edad (límite en Chile 65- 75 años), que cumplan condiciones generales que permitan aceptar un trasplante y someterse a una terapia inmunosupresora, sin embargo a cualquier edad y esto es especialmente verdad para los pacientes diabéticos, las expectativas de vida son superiores para un receptor que se trasplanta que aquel que permanece en diálisis en igualdad de condiciones. 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, contraindicando su realización.

### **Contraindicaciones relativas de trasplante**

- Infección HIV (se acepta como candidato si tiene ausencia de infecciones, CD4+>200cel/ y HIV RNA <50 copias /ml por período mayor de 6 meses).
- Paciente con enfermedad psiquiátrica o retraso mental
- No adherencia a tratamiento
- Obesidad mórbida
- Ausencia de vía urinaria viable o disfunción vesical grave

### **Relativos temporales**

- Infección bacteriana activa con tratamiento incompleto
- Enfermedad coronaria
- Enfermedad vascular periférica
- Enfermedad cerebro vascular
- Hepatitis activa
- Úlcera péptica activa
- Pacientes con vasculitis o glomerulonefritis en fase activa

### **Contraindicaciones absolutas de trasplante**

- Neoplasia activa o ya tratada pero con un tiempo de seguimiento insuficiente que varía según el tipo de tumor (riesgo de recurrencia en el post trasplante)
- Enfermedad crónica (pulmonar, cardiovascular severas) con expectativa de vida menor de un año
- Infección aguda o crónica no tratada

- Consumo activo de drogas o alcohol
- Psicosis no controlada
- Vasculopatía periférica grave (doppler con lesiones graves en ambas arterias ilíacas)
- MM, amiloidosis sistémica I y algunos II, vasculitis activa.
- Cirrosis hepática severa, considerar trasplante combinado hepato-renal.

### **Estudio pretrasplante**

El estudio pretrasplante tiene como objetivos identificar y cuantificar aquellos factores que eventualmente contraindiquen la realización del trasplante o que aumenten los riesgos perioperatorios, permitiendo que éstos sean tratados previamente, disminuyendo así la morbimortalidad asociada a este tratamiento.

Se debe a su vez, informar sobre los riesgos, beneficios y la responsabilidad que debe asumir cada paciente antes del trasplante y determinar que ésta sea una decisión informada.

El estudio pretrasplante pone énfasis especial en la búsqueda de enfermedades cardiovasculares, y en el diagnóstico etiológico de la enfermedad de base. Se realiza exámenes en búsqueda de patologías infecciosas (serologías Chagas, toxoplasmosis, sífilis, CMV, Epstein–Barr, hepatitis B, hepatitis C, HIV, cultivos de orina, examen de deposiciones) y tumorales.

Debe realizar desfocación dental, otorrinológica, evaluación urológica (ecoprostática, PSA, y uretrocistografía/cistoscopia), ginecológica (mamografías, ecomamaria y ecotransvaginal), oftalmológica, pulmonar (radiografía de Tórax, espirometría según el caso), digestiva con endoscopia digestiva alta y colonoscopia en mayores de 50 años, vascular (ecodoppler vasos carotídeos, abdominales, pélvicos, y de extremidades inferiores cuando sea indicado).

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en receptores de trasplante renal y es fundamental realizar una evaluación cuidadosa que permita su detección para poder indicar un tratamiento efectivo en la etapa previa al trasplante.

La evaluación cardiológica estratifica el riesgo, y determina un estudio más o menos invasivo de acuerdo a este. Se indica coronariografía en aquellos pacientes con mayor riesgo como pacientes sintomáticos, con test no invasivos (test de perfusión miocárdica) positiva para isquemia y a los pacientes diabéticos mayores de 50 años.

Son factores adicionales de riesgo, la obesidad: (IMC >30) presentando un mayor riesgo quirúrgico, diabetes post trasplante, mayor incremento de peso post trasplante y mayor mortalidad cardiovascular, por lo cual un índice IMC >40 es contraindicación de trasplante.

Para los pacientes diabéticos con IRT la mejor alternativa terapéutica es el trasplante, sin embargo a pesar de ser uno de los más beneficiados con esta terapia, tienen un mayor riesgo infeccioso y cardiovascular. Si bien el trasplante renal aislado no mejora las complicaciones diabéticas extrarenales (microangiopatía, retinopatía) se asocia a una mejoría significativa en las expectativas de vida en comparación con la diálisis crónica.

La edad en sí no es una contraindicación para trasplante, y deberían ser evaluados todos los casos ya que al igual que en los pacientes más jóvenes, el trasplante incrementa las expectativas de vida comparado con la diálisis. Los pacientes añosos tienen menos riesgo de rechazo pero más riesgo de infecciones, y de enfermedades cardiovasculares por lo que su esquema inmunosupresor debe ajustarse considerando esta realidad.

El conocimiento de la enfermedad renal primaria permite evaluar la posibilidad de reproducción de ésta en el injerto. Hay enfermedades como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria que tienen una alta tasa de reproducción con aumentada pérdida de injertos, en ésta se requiere estudio genético y terapia adicional. Si no tiene un patrón genético, el riesgo de recurrencia es mayor y en tal caso se indica plasmaferesis pre y post trasplante para evitar o controlar su recurrencia. Un caso de severa reproducción es la hiperoxaluria primaria tipo I que es una rara enfermedad congénita caracterizada por deficiencia de una enzima hepática (alaninoglixilatoaminotrasferasa), su déficit origina una sobreproducción de oxalato que es eliminado por el riñón y precipita formando cristales que se depositan en diversos tejidos. Cursa con episodios de litiasis múltiples y severos, nefrocalcinosis. Su tratamiento es trasplante combinado de hígado y riñón.

La nefropatía diabética a pesar que se reproduce en 100% a los 5 años, su recurrencia no lleva a pérdida de los injertos, el trasplante combinado riñón páncreas o páncreas después de riñón ofrece un efecto protector sobre la recidiva de la nefropatía diabética.

Tabla 3 (recurrencia de enfermedad primitiva)

### **Estudio inmunológico**

1. Grupo ABO y factor sanguíneo
2. Tipificación HLA A, B y DR –DQ
3. Cross match contra panel de linfocitos (PRA)
4. Cross match contra linfocitos del donante (T y B) por diferentes técnicas. (Citotoxicidad dependiente de complemento, Citometría de flujo, ELISA)
5. Determinación de especificidad de alloanticuerpos pre-formados
6. Anticuerpos donante específicos formados en el post trasplante

### **Selección del receptor de un donante de cadáver**

Debe haber compatibilidad de grupo clásico, compatibilidad HLA DR y B- A y finalmente crossmatch negativo por citotoxicidad (CDC\_AHG) o Elisa actual. En los pacientes sensibilizados, con un panel (+) para más del 50% de los linfocitos del panel, se realiza crossmatch por citometría de flujo actual e histórico (corresponde al suero más alto conseguido en su historia serológica).

Con el fin de realizar estas pruebas con su posible donante cadáver se guarda suero mensual (seroteca) desde el momento que se activa al paciente en lista de espera.

### **Criterios para la asignación de órganos de Donante /Cadáver**

Cada ítem: compatibilidad HLA DR, B, A, PRA, tiempos de espera, edad, match por edad etc.; da un puntaje que determina la elección de un determinado receptor frente a un donante cadáver, el que es estrictamente respetado.

### **Receptores Sensibilizados**

Son aquellos con un panel mayor de 50% (anticuerpos preformados contra panel representativo de la población general). Los principales eventos sensibilizantes son los embarazos, las transfusiones, y los trasplantes previos.

Los pacientes sensibilizados tienen mayor dificultad para conseguir un donante y un mayor riesgo de rechazo principalmente humoral. En estos pacientes de alto riesgo inmunológico su esquema inmunosupresor debe ser más intenso, recibiendo terapia de inducción con anticuerpos mono o policlonales. Existe la posibilidad de realizar protocolos de desensibilización en estos pacientes (Plasmaferesis, Inmunoglobulinas y Rituximab) con el objetivo de disminuir la carga de anticuerpos anti HLA pre y post trasplante, aumentándose la posibilidad real de trasplante para estos pacientes.

### **Donante para trasplante**

**Donante vivo:** El trasplante renal con donante vivo es la opción terapéutica que ofrece los mejores resultados ya que la sobrevida de injertos y de los pacientes es superior en relación a los trasplantes con donante cadavérico. Estos receptores presentan menor morbilidad, debido a menor número de episodios de rechazo agudo, menor uso de inmunosupresores, baja incidencia de retardo en la función del injerto, menor tiempo de espera e incluso puede planificarse para que ocurra antes de ingresar a un programa de diálisis crónica. Este es un acto de extraordinario altruismo y de amor de un individuo por otro, y se rige estrictamente por la legislación en materia de trasplante de cada país. La evaluación del potencial donante es exhaustiva a fin de descartar cualquier patología que genere o aumente la morbilidad después de la nefrectomía. Este estudio tiene como objetivo asegurarse que el donante está conciente del proceso, que no está forzado a donar, que la nefrectomía unilateral no tendrá efectos negativos en la función renal del donante a largo plazo, que el donante sea sano, que no exista riesgo de enfermedades transmisibles y que el riesgo de la anestesia y de la cirugía sean el mínimo. Sin embargo, como toda cirugía siempre se debe informar la imposibilidad de garantizar ausencia total de riesgo.

**Donante cadavérico:** Se considera donante ideal renal un individuo previamente sano con edad en rango de 5-10 años a 55 años, con muerte debido a un trauma cerebral, sin infecciones concurrentes y con una buena función del órgano, sin embargo la mayoría de los donantes no corresponden a esta categoría, ya que la escasez de órganos ha motivado a expandir estos criterios. Existen contraindicaciones absolutas y relativas para la donación. Las absolutas tienen

como objetivo principal evitar la transmisión de enfermedades intercurrentes al receptor y las relativas prevenir la función subóptima de injerto.

## **Criterios de aceptación de donante cadáver POTENCIALES DONANTES**

### **Contraindicaciones Absolutas**

- Isquemia caliente prolongada
- Enfermedad renal crónica
- Hipertensión severa
- Neoplasia metastásica
- Sepsis
- Positividad VIH
- Positividad VHB
- Existencia de factores de riesgo para VIH

### **Contraindicaciones Relativas**

- Edad < 5 años o > 65 años
- Isquemia fría prolongada
- Necrosis tubular aguda del donante
- Hipertensión arterial moderada
- Diabetes Mellitus sin proteinuria.
- Infección tratada
- Positividad VHC

## **Inmunobiología del trasplante**

### **Drogas inmunosupresoras: inducción y mantención**

En el trasplante alogénico, el sistema inmune de un huésped competente inmunológicamente reconoce el injerto como extraño y produce una respuesta contra el mismo. Por ello, para evitar el rechazo del injerto y permitir su supervivencia es necesario el uso de inmunosupresión, sin embargo estas drogas pueden asociarse a efectos adversos, como el incremento de infecciones o el desarrollo de tumores.

El rechazo del injerto está mediado por una variedad de leucocitos que incluye macrófagos, células T citotóxicas (CD8+) y cel T helper (CD4+), y plasmocitos. Estas células participan de una cascada de eventos que culminan en la expansión

clonal de células efectoras y anticuerpos con actividad citotóxica, que determina destrucción del injerto si la reacción no es controlada por los agentes inmunosupresores.

Al comienzo de la respuesta inmune los ag HLA que son presentados por el órgano trasplantado son captados y presentados por las células presentadoras de antígenos (APC; monocitos, macrófagos o células dendríticas). La molécula HLA tiene como función presentar las cadenas peptídicas HLA a los linfocitos T. Estas células (APC) presentan el antígenos (ag) al receptor de las células T (TCR) (CD4+), constituyéndose la primera señal antigénica. La segunda señal denominada coestimuladora (unión de B7 1-2 o CD 80-86 con CD 28 y CD 40 con CD40 L principalmente) son importantes para la activación celular completa de las células T.

Una señal adicional es la producida por IL 1 e IL6 ocurrida después de la primera señal la cual es bloqueada por esteroides.

Una vez ocurridas las señales antes mencionadas, ocurre una activación a nivel de membranas celulares, internalización de la señal hacia el núcleo, conduciendo finalmente a una coordinada y secuencial activación de genes que determina la síntesis de múltiples productos genéticos y cascada de citoquinas, en especial de IL2. La activación de IL2 es bloqueada por ciclosporina y tacrolimus; ciclosporina se une a un transportador intracitoplasmático-ciclofilina- y este complejo a su vez se fija a calcineurina, inhibiendo la activación de esta fosfatasa, por su parte FK también inhibe calcineurina uniéndose a la proteínas fijadoras de FK (FK- B protein), proteínas que bloquean las vías bioquímicas de activación intracelular dependientes de calcio, inhibiendo calcineurina. Al inhibirse calcineurina se bloquea la activación de los factores de transcripción NF-AT y su translocación al núcleo bloqueando así la activación y transcripción de genes de citoquinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN-gama, TNF-alfa) y finalmente la activación linfocitaria.

La IL2 es un potente factor de crecimiento de los linfocitos T, y estos cuando están activados, expresan su receptor en la superficie (IL2R). La interacción de la IL2 con su receptor estimula la división celular y la expansión clonal de las células helper y citotóxicas, síntesis de interleukinas, IFN gama, y moléculas efectoras. Basiliximab y Daclizumab son ac monoclonales que bloquean a IL2R. Adicionalmente los inhibidores mTOR bloquean las señales intracelulares que ocurren luego de la interacción de la IL2 con su receptor. Posterior a esta activación los linfocitos Th2 (CD4+) sintetizan factores de crecimiento y de

diferenciación: IL4, IL5 e IL6 que inducen la expansión clonal de células B estimuladas por el ag, llevando así la producción de anticuerpos específicos con actividad citotóxica (que darán origen al rechazo humoral). La expansión clonal de linfocitos T y B es inhibida por drogas antiproliferativas tales como azatioprina, y micofenolato mofetil.

Los linfocitos T citotóxicos diferenciados, al entrar en contacto con las células del injerto, reconocen vía TCR a los ag HLA I del MHC (moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad). Este reconocimiento lleva a la activación de linfocito T citotóxico a través de su receptor CD3. OKT3 es un ac monoclonal que bloquea esta unión, produce depleción de los linfocitos T, seguido por modulación del complejo CD3.

Los anticuerpos policlonales como globulina anti timocítica o antilinfocítica bloquean diversos epitopes de la superficie linfocitaria produciéndose un estado de inmunosupresión intensa por diversos mecanismos .

Más recientes drogas son Alemtuzumab (CAMPATH-1H, ac monoclonal anti CD52); Rituximab (ac monoclonal anti CD20); anti TNF como Infliximab, etanercept, adalimumab; Belatacept (bloqueador de CD28).

Inmunoglobulinas ev a altas dosis (2gr/kg) y plasmaferesis/inmunoabsorción para depleción de anticuerpos e inmunomodulación en pacientes con rechazo humoral.

## **Rechazos**

El rechazo hiperagudo que ocurre en pabellón y resulta en la pérdida del injerto, actualmente no ocurre ya que las técnicas de crossmatch lo previenen.

Existen en cambio 2 tipos de rechazos agudos, Celular y Humoral, la diferencia principal radica que en el primero la proliferación celular predominante que infiltra y destruye el injerto es linfocitaria en cambio en el segundo es por PMNs. En este último ocurre producción precoz de allo-anticuerpos Donante específicos post trasplante. Existen diversos subtipos de cada uno de ellos clasificados de acuerdo a su histología (Criterios de Banff 97) El tratamiento depende del tipo de rechazo y su severidad; en RA Celular el tratamiento es solumedrol y en casos severos timoglobulina.

En RA humoral el tratamiento es solumedrol, Plasmaferesis, Inmunoglobulina EV altas dosis, Timoglobulina y Rituximab según su severidad.

### **Rechazo crónico o nefropatía crónica del injerto**

La nefropatía crónica del injerto es la principal causa de pérdida de injertos renales a largo plazo. Esta entidad es común a todos los órganos sólidos que se trasplantan. Los avances en la terapia inmunosupresora, la cual es cada vez más específica y poderosa, han logrado reducir la incidencia de rechazo agudo, sin embargo no han logrado aún una reducción significativa en la pérdida crónica de injertos. Ha sido posible demostrar recientemente un leve aumento en la vida media de los injertos, en relación a la mejoría de la inmunosupresión entre muchas otras variables que impactan en los resultados a largo plazo.

(Vida media 1988 para DC=7,9 años y en 1996 = 13,8 años (Hariharan NEJM, march 2, 2000, vol n°342,n°9) y 16,7 años ( Opelz ; CTS )

Aproximadamente el 25% de los pacientes en lista de espera corresponde a pacientes que ingresan a esta después de falla renal del injerto previo.

Clínicamente esta entidad se caracteriza por deterioro lento y progresivo de la función renal, proteinuria e hipertensión. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por lesiones no específicas como vasculopatía obliterante, glomerulopatía del injerto, fibrosis intersticial, atrofia tubular (FI/AT, nefropatía fibrosante del injerto). El mecanismo inicial correspondería a injuria endotelial la que desencadena un cascada inflamatoria, que conduce a enfermedad vascular del injerto y fibrosis.

Su incidencia a 2 años varía desde un 30% a 67% según diferentes estadísticas y el método empleado para su diagnóstico ya sea clínico o biopsia (Solez). Su etiopatogenia es desconocida y se han involucrado factores alloantígenos dependientes o inmunológicos celulares y más recientemente humorales (como son rechazo agudo celular, injuria inmunológica subclínica, compatibilidad HLA, y desarrollo de anticuerpos HLA Donante Específicos post trasplante) como también los factores alloantígenos independientes o no inmunológicos (hipertensión arterial, edad del donante, función renal retardada, CMV, isquemia e injuria por reperfusión, dislipidemia, donantes marginales, inadecuada masa renal, lesión asociada a muerte cerebral, nefrotoxicidad por drogas (anticalcineurínicos) los que perpetuarían un bajo grado de injuria endotelial que conduciría a la síntesis de factores de crecimiento, citoquinas fibrogénicas que

llevan aterosclerosis de vasos y fibrosis intersticial. El rol de la inmunidad humoral en el desarrollo de la glomerulopatía crónica del injerto está ampliamente documentado. (Banff 2005). No hay aún terapia demostrada para su tratamiento o mejor aún para evitar su desarrollo.

Las drogas inmunosupresoras actuales han mostrado progresivamente disminuir la incidencia de rechazo agudo, pero aún no es del todo claro cual será su rol en la nefropatía crónica del injerto, a pesar de que existen fundados elementos para pensar que dosis óptimas de inmunosupresión utilizadas para evitar rechazo agudo celular y humoral o rechazo subclínico, podrán bajar su incidencia, especialmente con anticalcineurínicos y drogas antiproliferativas como micofenolato. Las otras medidas terapéuticas se relacionan con evitar o tratar precozmente los factores aloantígenos independientes, como por ejemplo, evitar infección o enfermedad por CMV, virus emergentes como poliomavirus, dislipidemias, e hipertensión arterial la que es tratada especialmente con IECA o bloqueadores ATII. Estudios experimentales y clínicos sugieren un rol protector del micofenolato y posiblemente de mTORi en el enlentecimiento de la progresión y aún en prevenir la nefropatía crónica del injerto. La incorporación reciente de drogas no anticalcineurínicas como mTORi permiten minimizar o eliminar anticalcineurínicos y así disminuir su efecto profibrótico. Aún no es posible que los injertos sobrevivan indefinidamente y sin inmunosupresión de mantención, sin embargo existen grandes avances en la inmunobiología del trasplante y en el desarrollo de tolerancia que hacen pensar que en las próximas décadas esto pueda llegar a ser una realidad.

**Protocolos de Inmunosupresión:** Los protocolos se basan en la combinación de agentes con diferentes mecanismos de acción, con el objetivo de evitar los rechazos agudos y crónicos, promoviendo la aceptación del aloinjerto a largo plazo. Estos esquemas combinan drogas teniendo en cuenta las características del receptor, del órgano donado y del donante. En general se indica como terapia de mantención la combinación de esteroides, anticalcineurínicos y antiproliferativos. Una mayoría de los protocolos considera terapia de inducción con anticuerpos poli o monoclonales cuando existe mayor riesgo inmunológico o se intenta retrasar la introducción de anticalcineurínicos por un alto riesgo de NTA o NTA ya instalada.

La tendencia actual es a disminuir precozmente esteroides y eventualmente suspender al tercer mes, con el objetivo de minimizar sus efectos adversos. También se intenta minimizar o retirar anticalcineurínicos, cambiándolos por inhibidores mTor como droga base con el objetivo de disminuir la toxicidad

renal de los anticalcineurínicos, ya que cerca del 100% tiene evidencias histológicas de toxicidad a los 10 años del trasplante. Sin embargo, hay pacientes que por su alto riesgo inmunológico deben mantener hasta ahora terapia basada en anticalcineurínicos.

La potencia inmunosupresora se evalúa por la mayor o menor tasa de rechazo, el protocolo de mantención más intenso y con menor tasa de rechazo (5-10%) considera Tacrolimus, Micofenolato y Esteroides o Ciclosporina-microemulsión, Micofenolato y Esteroides. Nuevos protocolos consideran inducción con mono o policlonales y mantención sin anticalcineurínicos con esquema basados en Micofenolato y mTORi. Existen protocolos en curso que están introduciendo nuevos bloqueadores de la coestimulación como Belatecept (CTL4 IG) asociados a Micofenolato y Esteroides.

Todas las drogas tienen variados efectos adversos e interacciones múltiples entre ellas y con otras drogas que alteran los niveles plasmáticos terapéuticos, lo que obliga a un conocimiento preciso para sus prescripciones e interacciones.

### Fármacos Inmunosupresores: Eficacia y Seguridad

Drug	NTA	RA	NCT	Mt.CV	Cáncer	Compliance
PRED	-	++	±	+++	+	+++
CsA	++	+++	+++	++	++	++
TAC	++	++++	+++	++	++	+

SRL/EVR	+	+++	--	±	--	±
MMF/MPA	-	++	-	-	++	±
CD25 MAb	-	++	-	-	±	-

NTA: Necrosis tubular aguda RA: rechazo agudo NCT:Nefropatía crónica trasplante Mt.CV: mortalidad cardiovascular

Complicaciones más frecuentes de inmunosupresores\*

	Esteroides	Ciclosporina	FK506	Micofenolato Mofetil/AZA	Rapamicina
<b>Nefrotoxicidad</b>	-	++	++	-	+
<b>Disminución crecimiento ±</b>	+++	-	-	-	-
<b>Riesgo de PTLD €</b>	-	+	+++	+	?&
<b>Riesgo de diabetes</b>	+++	++	+++	-	-
<b>Riesgo de hipertensión</b>	+++	++	++	-	-
<b>Riesgo de hiperlipidemia</b>	+	-	-	-	+++
<b>Supresión Médula ósea</b>	-	-	-	++	+

\* Efecto relativo de + para +++

+ Lesión tubular descrita en modelos animales

± Muchos agentes pueden aumentar el potencial de crecimiento como resultado de un efecto de reducción de esteroides.

€ El riesgo de PTLD (Desorden Linfoproliferativo Postrasplante) aumenta con la combinación de terapia de inmunosupresión

& Rapamicina ha demostrado tener un efecto protector PTLD-in vitro. Adaptado de Sho et al.

## Interacciones comunes de drogas

- CNIs y Sirolimus metabolizado por cytochromo P450 (3A4).

Aumento de niveles	Disminución de niveles
Diltiazem, Verapamil	Fenobarbital
Voriconazol, Clotrimazol, Itraconazol, Diflucan	Rifampin
Eritromicina, Claritromicina	St. John´s Wort
Jugo de Pomelo	

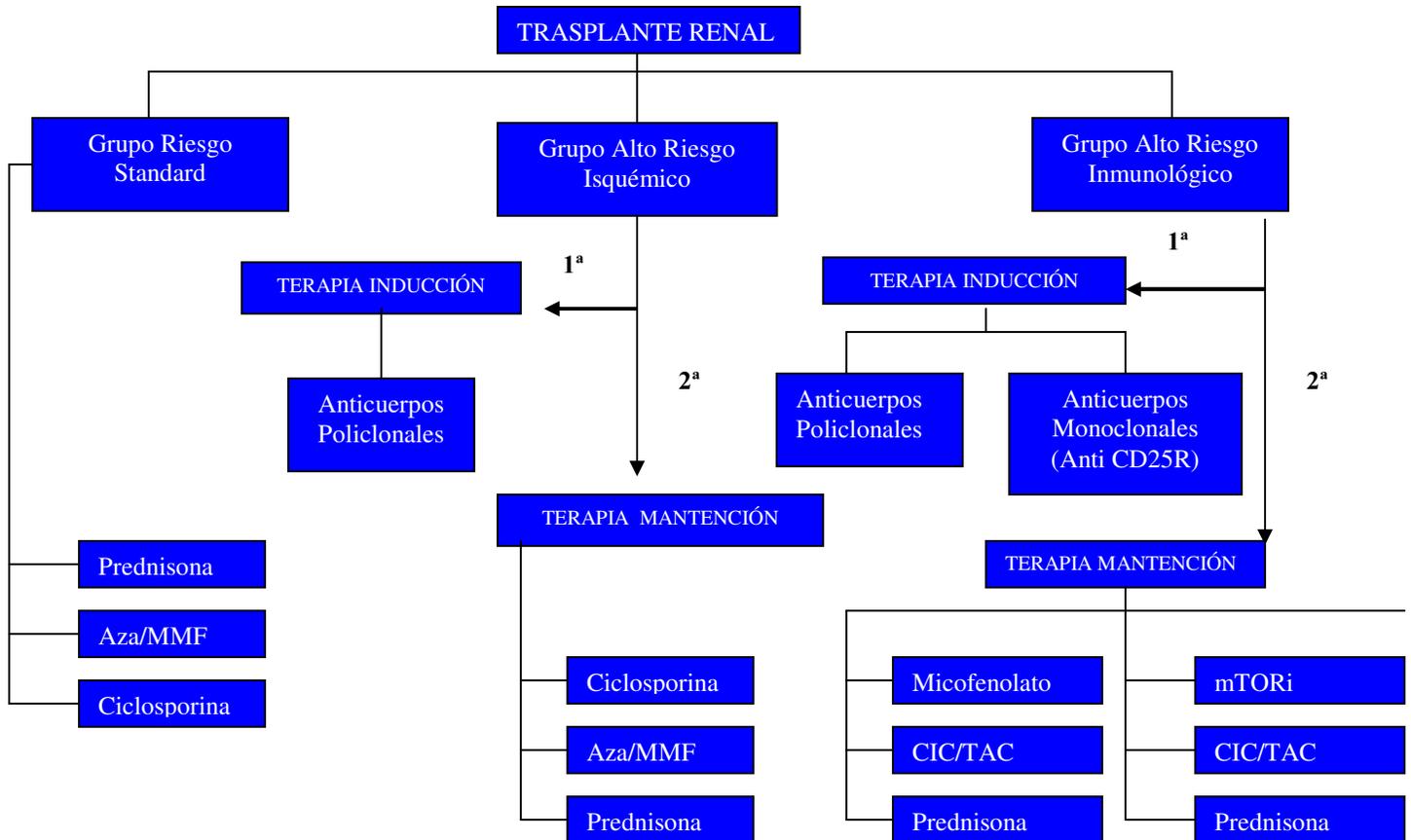
Protocolos de Inmunosupresión :

Clasificación de acuerdo al riesgo del paciente:

1. Bajo riesgo inmunológico : receptores HLA idénticos y pacientes añosos.
2. Alto riesgo inmunológico : pacientes sensibilizados, re -trasplante, raza negra, niños, trasplante simultáneo riñón páncreas.
3. Alto riesgo isquémico:(a) donantes subóptimos (edad >60años o >50 años con al menos dos de los siguientes criterios: HTA más de 10 años de evolución, muerte por accidente cerebro vascular, creatinina pre ablación >o igual 1,5 mg%), (b) tiempo de isquemia fría > de 24 hrs., y (c) donantes a corazón parado.

## Tratamiento Inmunosupresor Trasplante Renal

Algoritmo



Subcomisión Trasplante Renal MINSAL

Clave: AZA=AZATRIOPINA

CIC Ciclosporina microemulsion

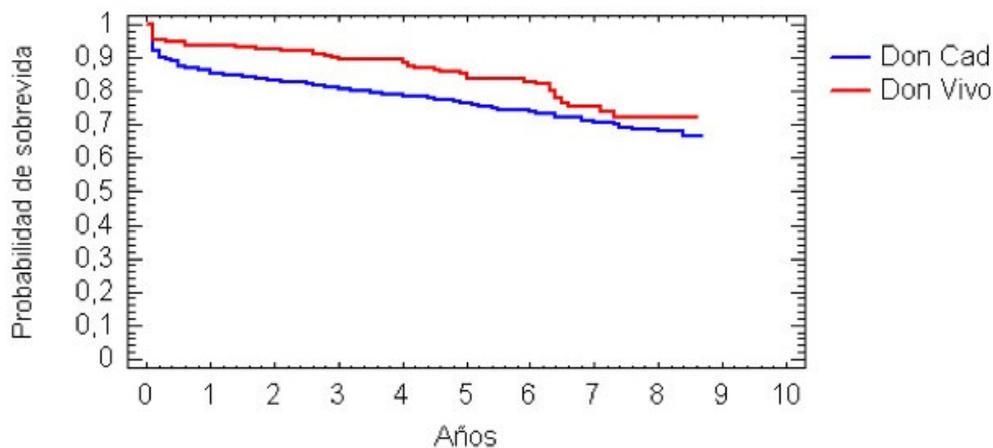
TAC= TACROLIMUS

MMF =micofenolato mofetil o micofenolato sodico

mTOR i = sirolimus o everolimus

**Sobrevida de injertos** La sobrevida de los injertos depende principalmente de: donante vivo o cadavérico, masa nefronal del órgano donado, edad del donante y receptor, compatibilidad HLA y, esquema inmunosupresor utilizado.

**Sobrevida de injertos CHILE 2000 a 2007, DV y DC**  
**(Fuente: ISP - Dra. S. Elgueta)**

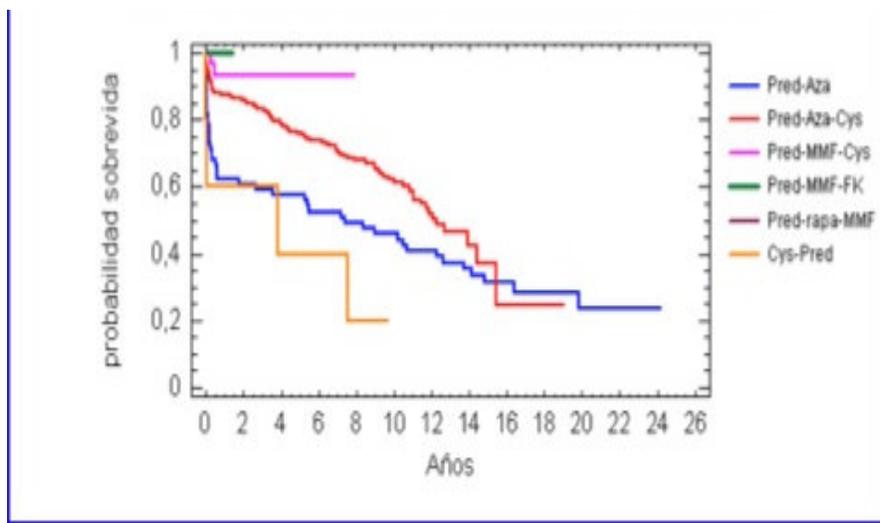


	n	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años
<b>D. Cadáver</b>	1878	86	83	81	79	76	74	71	68
<b>D. vivo</b>	377	94	93	90	88	84	82	75	72

**P=0,0006422**  
**ISP-2008**

**Sobrevida injertos según esquema Inmunosupresor en 30 años, experiencia de HBLT, Stgo. , Chile (1000 trasplante HBLT, Pefaur y col 2006)**

**Sobrevida Injerto Renal D. Cadáver en Adultos según IS**

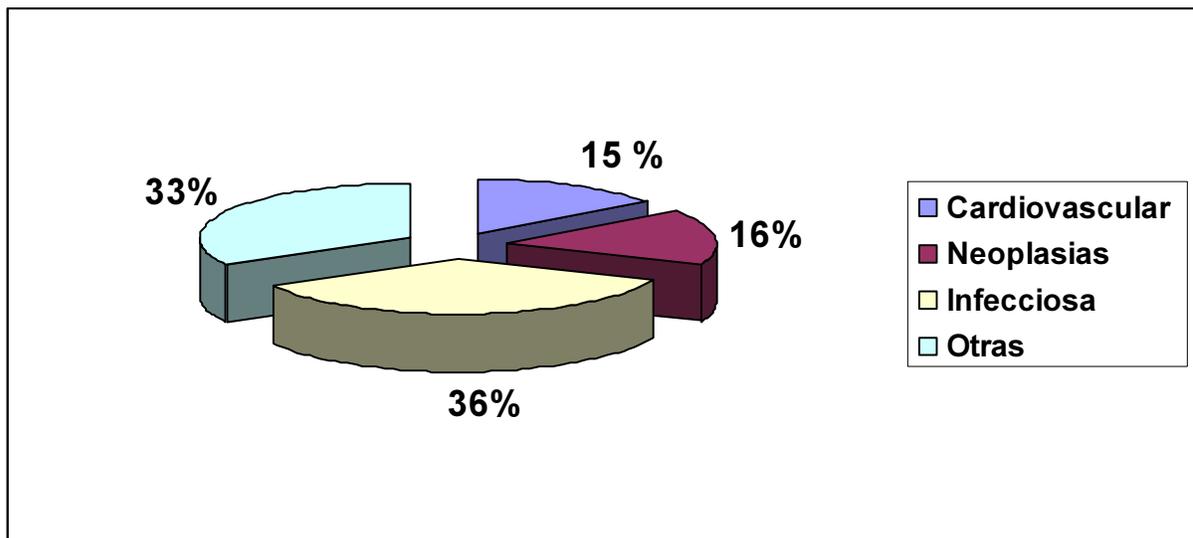


INMUNOSUPRESIÓN	n	1a	2a	5a	8a	10a	12a	15 <sup>a</sup>
<b>Pred-Aza</b>	66	62	60	58	49	46	41	31
<b>Pred-Aza-Cys</b>	356	87 (25%)	86	76 (18%)	68	61	52 (15%)	
<b>Pred-MMF-Cys</b>	36	93	93	93 (17%)				
<b>Cys - Pred</b>	5	60	60					

### Causa de pérdida de injertos:

Las principales causas de pérdidas de injertos son muerte del paciente con injerto funcionando y nefropatía crónica del injerto (4% anual). En el análisis estadístico del HBLT, en 1000 trasplantes realizados desde 1976 a 2005, el 56% de las pérdidas de los injertos fueron inmunológicas precoces o tardías (muchas de ellas por pobre adherencia a tratamiento), un 24% por pérdida del paciente, sólo un 10% por reproducción de enfermedad primitivas en el riñón trasplantados y un 4% por causas quirúrgicas (trombosis arterial o venosa, complicaciones urológicas, etc.)

### Causa de muerte de receptores de trasplante renal (HBLT, 2006)



La principal causa de pérdida de pacientes es de causa infecciosa, como también de origen cardiovascular y neoplásicas.

### **Sobrevida de receptores**

La sobrevida de los pacientes niños y adultos a 10 años es 91% y 80%, y a 20 años 90% y 71% respectivamente.

### **Infecciones en trasplante**

Se estima que el 30% a 40% de los pacientes presentan infecciones clínicamente significativas que pueden afectar la función y sobrevida del injerto. El 80% son de origen bacteriano. Las infecciones tienen relación temporal con el trasplante, y el principal factor de riesgo es el nivel de inmunosupresión. Las infecciones bacterianas son más frecuentes en el primer período del trasplante y están asociadas al acto quirúrgico y al post operatorio. Las infecciones oportunistas como CMV, hongos, y también bacterianas son de aparición más tardías apareciendo a partir del segundo mes. El diagnóstico etiológico es imprescindible para tratamiento precoz y evitar mayor morbimortalidad. Se realiza prevención y profilaxis de CMV en los casos seronegativos o cuando han recibido inducción con mono-policlonales. También se realiza profilaxis para Neumocitis carini, hongos y TBC en nuestro medio. Existen actualmente en relación a la intensa inmunosupresión utilizada, virus emergentes como poliomavirus que comprometen específicamente el riñón, semejando un rechazo

agudo o un daño crónico del injerto con alto riesgo de pérdida del injerto. Actualmente se recomienda monitoreo urinario de células Decoy, y PCR-BKvirus en sangre y orina para su diagnóstico, confirmación histológica y tratamiento oportuno.

### **Enfermedad cardiovascular y trasplante**

Las enfermedades cardiovasculares son altamente prevalentes en los pacientes que sufren de enfermedad crónica terminal, siendo 20 veces más frecuentes que la población general y son una importante causa de muerte en el trasplante renal, pero muy por debajo de pacientes receptores de trasplante que permanecen en diálisis. Muchas de las actuales drogas inmunosupresoras están asociadas con uno o más factores de riesgo cardiovascular, por otra parte recientemente se ha demostrado que inhibidores mTor disminuyen o inhiben la remodelación vascular y la proliferación de fibroblastos en estudios pre clínicos y clínicos, con demostrada reducción de la vasculopatía del injerto cardiaco evidenciado por ultrasonografía intravascular, de manera que nuevas drogas pueden contribuir a disminuir la enfermedad cardiovascular de nuestros receptores.

### **Neoplasias y trasplante**

La tercera causa de muerte en nuestra población de trasplantados son las neoplasias, con un incidencia acumulativa de 6% según reporte local algo menor a otros reportes, sin embargo con el advenimiento de las nuevas terapias es posible que esta cifras se incrementen. Por otra parte estudios experimentales y clínicos iniciales con inhibidores mTor muestran resultados prometedores demostrándose que la incidencia de cáncer cutáneo y no cutáneo a 5 años son menores que con esquemas con anticalcineurínicos.

### **Bibliografía**

- Cáncer Post Trasplante Renal: 30 años de experiencia en Hospital Barros Luco Trudeau. Pefaur J, Rojas L, Flores F, Ebner P, Estremadoyro C, Vera C, Arias C, Orriols M. Congreso Conjunto Nefrología, Hipertensión y Trasplante, 2006. Libro de abstract, pág. 62.
- Sobrevida de Injertos Renales en 1000 Trasplantes Renales efectuados en el Hospital Barros Luco Trudeau (HBLT). Pefaur J, Elgueta S, Pinto V, Aguiló J, Orriols M, Morales J, Salinas P, Gaete J, Vergara J, Díaz P,

Panace R; Fiabane A, Gómez E, Arias C , Chea R, Mocarquer A. Congreso Conjunto Nefrología, Hipertensión y Trasplante, 2006. Libro de abstract, pág. 63

- Post Transplant Cancer: A South American Multicenter Study ASNs. 39th Annual Renal Week Meeting Abstract Category: 603, 2006 J Bittar, MD<sup>1</sup>, C Agost Carreño, MD<sup>2</sup>, A Introzzi, MD<sup>3</sup>, H Petrone, MD<sup>4</sup>, E Maggiora, MD<sup>5</sup>, J Pefaur Penna, MD<sup>6</sup> and P U Massari, MD<sup>1</sup> Cordoba; <sup>2</sup>, Buenos Aires; <sup>3</sup>, Argentina and <sup>6</sup>, Santiago, Chile.
- Early And Late Humoral Rejection. A Clinical – Pathological Entity In Two Times. Péfaur J, Díaz P, Chea R, Elgueta S ,Panace R y colab Transplantation Proceeding, 21 July 2008.
- La importancia clínica de la aloreactividad humoral en trasplante, presentación de un caso clínico en ausencia inicial de rasgos histomorfológicos característicos. Pefaur J, Elgueta S, Contreras L. Revista Latinoamericana de Nefrología 125-143 , vol 12, n°1, agosto,2007.
- Manual de trasplante renal: Noronha, Ceratti, Pacheco –Silva y Casadei ISBN 85-204-2372-8,2007
- Viral infection in the renal transplant recipients CNKotton and JA Fishman J Am Soc nephrol16, 1758-1774,2005
- Hariharan y col; NEJM, march 2, 2000, vol n°342, n°9
- Opelz; registro CTS
- Transplantation. 2009 Apr 27;87(8 Suppl):S19-22. JMCampistol Minimizing the risk of posttransplant malignancy.
- Am J Transplant. 2008 Apr;8(4):753-60. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions.Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M.
- Oxford textbook of Clinical Nephrology , Third Edition 2005

## Ejercicio:

Los criterios inmunológicos definitivos para la selección de un donante de cadáver son:

1. Tiempo de espera en lista
2. Compatibilidad para DR, B y A con su donante
3. % de P.R.A.
4. Crossmatch CDC-AHG con su donante
5. Grupo de sangre y RH

4= es el criterio final que garantiza que el receptor no presenta anticuerpos HLA contra los antígenos HLA de su donante, de ser positivo ocurrirá un rechazo hiperagudo en el pabellón con pérdida inmediata del injerto. En el caso de pacientes hipersensibilizados en que su crossmatch por citometría de flujo, más sensible que CDC-AHG, se conoce sólo después del trasplante esta indicado realizar plasmaferesis para evitar un rechazo humoral.