

# Resultados globales del trasplante renal

DOMINGO HERNÁNDEZ MARRERO<sup>1</sup>, MIGUEL GONZÁLEZ-MOLINA ALCAIDE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica Intercentro de Nefrología. Hospitales Universitarios Regional Universitario Carlos Haya y Virgen de la Victoria. Málaga

<sup>2</sup>Profesional Emérito del Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga, Málaga (España)

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TX) es el tratamiento de elección en los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal, pero estos pacientes presentan una elevada mortalidad, principalmente de origen cardiovascular (30-40%), con respecto a la población general [1] [2]. Las principales causas de pérdida de los injertos son la disfunción crónica del injerto (DCI) y la muerte del paciente con injerto funcionando [3]. Asimismo, la mortalidad de origen infeccioso (20-30%) y tumoral (10-20%) ha aumentado en el contexto de una población de donantes y receptores más envejecida que recibe una potente inmunosupresión. Estos hechos justifican que los excelentes resultados a corto plazo no lleven una trayectoria paralela a medio y largo plazo en muchos centros de trasplante. Con todo, existen diferencias en los resultados de supervivencia entre países con gran actividad trasplantadora como USA y España [4]

La (Tabla 1) muestra las tasas globales de supervivencia del paciente y del injerto en los trasplantes renales con donante fallecido y donante vivo, y en el trasplante simultáneo renopancreático, en el primer, quinto y décimo año post injerto, en la era de la moderna inmunosupresión [5] [6]. Por tanto, prolongar la supervivencia del paciente y del injerto constituyen prioridades clínicas en estos enfermos. Las siguientes medidas pueden optimizar los resultados del TX: 1) Intervenir los factores de riesgo pre- y post-TX; 2) identificar las medidas subordinadas de la supervivencia; y 3) aplicar índices pronósticos para predecir la supervivencia del injerto y del paciente.

## SUPERVIVENCIA DEL INJERTO. FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS SUBORDINADAS DE LA SUPERVIVENCIA

La introducción de los nuevos y potentes inmunosupresores ha permitido una excelente tasa de supervivencia de los injertos en el primer año, pero existe controversia a más largo plazo. Estudios observacionales de grandes registros muestran sólo un incremento marginal de la vida real de los injertos trasplantados entre 1988-1995 [7]. Por el contrario, estudios monocéntricos y multicéntricos más recientes muestran que la supervivencia de los injertos y la tasa de pérdida de función renal han mejorado notoriamente durante el periodo 1995-2005 [8] [9] [10]. Esto se debe, probablemente, al empleo de micofenolato mofetil y tacrolimus que han propiciado un menor número de rechazos y una mejoría en la función del injerto renal. En cualquier caso, los modelos exponenciales (p. ej. modelo de Cox) empleados habitualmente en el cálculo de la vida media de los injertos pudieran sobrestimar la supervivencia de los mismos [11].

En la (Tabla 2) se muestran los principales factores de riesgo, inmunológicos y no inmunológicos, para la pérdida de los injertos renales [12]. El rechazo agudo constituye un factor de riesgo de primera magnitud, especialmente si coexiste con otros factores no inmunológicos como la función renal retrasada (FRR), proteinuria o la edad avanzada del donante. A mayor número de rechazos y severidad de los mismos, peor supervivencia del injerto. En cualquier caso, debemos recurrir a marcadores de supervivencia más

sensibles y más precoces que el rechazo agudo histológico tales como biomarcadores [13] o la estimación más precisa de la función renal [14].

La (Tabla 3) muestra los potenciales candidatos a marcadores subordinados de la supervivencia del injerto renal con capacidad predictiva variable. La elevación de la creatinina sérica se asocia a pérdida del injerto, pero es un parámetro poco específico. El cálculo de filtrado glomerular mediante ecuaciones matemáticas (Cockcroft-Gault, el MDRD ó el CKD-EPI) puede predecir mejor la supervivencia del injerto, pero no reflejan con precisión la verdadera función del injerto [15]. El estudio de los cambios de la función del injerto en el tiempo, representa la medida clínica óptima para estimar la supervivencia del injerto [16]. Un descenso del 40% en la inversa de la creatinina en el tiempo, representa un excelente predictor de la supervivencia del injerto. Asimismo, una caída del 25% en el filtrado glomerular calculado se asocia de forma precisa a menor supervivencia del injerto. Otros métodos como la determinación de la cistatina C, el uso de radiofármacos (I-talamato ó Cr-EDTA) o el aclaramiento plasmático con Iohexol pueden ser también útiles, pero requieren un excesivo consumo de tiempo y de recursos.

Las lesiones de rechazo agudo y otros hallazgos histológicos observados en las biopsias de protocolo, como la combinación de fibrosis intersticial y atrofia tubular (FI/AT) o el rechazo subclínico, pueden representar buenas medidas subordinadas de la supervivencia del injerto. De hecho, la combinación de FI/AT y rechazo subclínico detectados a los 3 y 6 meses post-TX, predicen el pronóstico del injerto [17]. Asimismo, el rechazo subclínico se ha asociado con rechazo humoral crónico [18]; no obstante, el carácter invasivo, la gran variabilidad interobservador y la ausencia de una etiología específica de FI/AT pudieran limitar la generalización de las biopsias de protocolo.

La proteinuria es un marcador de daño renal y se asocia a menor supervivencia del injerto [19]. Asimismo, la disfunción renal es un factor de riesgo para la pérdida de los injertos a largo plazo [20]. La combinación precoz (3º mes post-TX) o más tardía (1º año post-TX) de albuminuria de baja cuantía (100-1000 mg/día) y disfunción renal (GFR 30-60 ml/min) o hipertensión arterial incrementa significativamente el riesgo de pérdida de los injertos y la mortalidad [21] [22] [23].

## ÍNDICES PRONÓSTICO PARA LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Actualmente, un 30-40% de los TX sufren FRR y un 40% de los donantes presentan criterios de marginalidad en el estudio pre-TX. Ambos factores impactan negativamente en la supervivencia del injerto. Por tanto, predecir la FRR y estimar la calidad del órgano donado mediante índices pronósticos puede mejorar los resultados del TX.

Se han desarrollado un índice y un nomograma que cuantifican la probabilidad de FRR y pérdida del injerto agrupando factores de riesgo del donante y del receptor antes del TX [24]. Este índice ha sido validado en otras poblaciones [25]. Sin embargo, esta predicción también ha sido cuestionada por la gran variabilidad en los resultados [26].

La identificación de donantes con criterios expandidos (DCE), puede ayudar a estimar la supervivencia de los injertos. Existe un sistema de puntuación, que permite identificar injertos en riesgo de disfunción precoz o tardía a partir de variables clínicas del donante (Tabla 4). Una puntuación >19 (grados C y D) tiene un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto. La asignación de órganos procedentes de donantes marginales a receptores con similares características clínicas puede mejorar la vida media global de los injertos y del paciente [27] [28] [29]. Otros índices pronósticos elaborados para predecir la supervivencia del injerto, que incorporan

características del donante y variables del proceso del trasplante, ofrecen una gran variabilidad en su capacidad predictiva. El análisis histológico del injerto puede ayudar a predecir el riesgo de pérdida del mismo, pero esto no ha sido confirmado en estudios controlados.

Recientemente se ha desarrollado un modelo predictivo de pérdida del injerto en el momento del TX, a la semana del mismo y después del primer año post-TX que constituye una herramienta clínica muy útil para instaurar estrategias profilácticas [\[30\]](#).

## **SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE. FACTORES DE RIESGO. MEDIDAS SUBORDINADAS DE LA SUPERVIVENCIA**

La mortalidad cardiovascular en el paciente con TX está incrementada (3-4 veces) con respecto a la población general. Esto se debe a la confluencia de múltiples factores de riesgo pre-TX y post-TX, en el marco del tratamiento inmunosupresor, que condicionan progresión de la aterosclerosis y desarrollo de alteraciones estructurales y funcionales cardíacas. Sin embargo, esta elevada mortalidad cardiovascular no se explica suficientemente bien por los factores tradicionales de riesgo vascular, por lo que es posible que otros factores no tradicionales o "pobres" indicadores de salud (pobreza, inactividad física, sobrepeso, etc.) contribuyan a una menor supervivencia del paciente. La enfermedad cardiovascular pre-TX, el tiempo en diálisis, una historia previa de cáncer o diabetes mellitus y la disfunción del injerto renal constituyen factores de riesgo de eventos cardíacos [\[31\]](#). Asimismo, la presencia de calcificaciones vasculares pre-TX, la hiperhomocisteinemia, la inflamación, el síndrome metabólico o la hipertrofia ventricular izquierda son entidades clínicas muy prevalentes en estos enfermos que pueden incrementar el riesgo de muerte post-TX. Algunos de estos factores deben ser implementados en la práctica clínica como medidas subordinadas de supervivencia en esta población.

Paralelamente, están aumentando la mortalidad infecciosa y tumoral. No se conocen exactamente los mecanismos de este fenómeno, pero una mayor inmunosupresión en el contexto de una población más longeva, pudieran ser las responsables de tal incremento. Estudios observacionales han mostrado una relación directa entre la inmunosupresión acumulada y la incidencia de procesos infecciosos y tumorales, pero otros factores de riesgo como la edad, el hábito de fumar, el antecedente de cáncer antes del TX y las infecciones víricas contribuyen a esta mayor mortalidad de origen tumoral [\[32\]](#). Por tanto, la inclusión de biomarcadores virológicos y tumorales debería tenerse en cuenta para la optimización del seguimiento post-TX. Las complicaciones óseas, incluidas la pérdida de masa ósea y las fracturas, incrementan notoriamente la morbilidad de esta población. La osteodistrofia pre-TX, la insuficiente ingesta de calcio y/o vitamina D y los inmunosupresores son algunos de los factores involucrados en estos procesos [\[33\]](#).

Finalmente, los inmunosupresores tienen un impacto negativo en la supervivencia del paciente a través de magnificar los efectos deletéreos de los factores de riesgo cardiovascular [\[34\]](#).

## **ÍNDICES PRONÓSTICOS DE LA MORTALIDAD POST-TX**

La estimación adecuada de la supervivencia puede ayudar a los clínicos a tomar decisiones en el manejo de estos pacientes para mejorar los resultados de esta población. Al mismo tiempo, la identificación de factores pronósticos facilita la generación de modelos predictivos para la detección de pacientes con elevado riesgo de muerte post-TX [\[35\]](#). La aplicación de índices pronósticos permite estratificar el riesgo, predecir la mortalidad y elaborar estrategias para prolongar la supervivencia. El índice de comorbilidad de Charlson, que incluye 19 condiciones clínicas valoradas con una puntuación de 1-6 ([Tabla 5](#)), puede ser útil para predecir la

supervivencia tras el TX. Una puntuación global de  $ICC \geq 5$  incrementa el riesgo de mortalidad tras el TX [36]. Sin embargo, este índice no incluye condiciones comórbidas inherentes al TX, lo cual pudiera infraestimar el riesgo. La combinación de factores clásicos de riesgo pre-TX y datos clínicos perioperatorios puede ayudar a estratificar el riesgo post-TX (bajo, medio y alto), pero no incluye datos evolutivos del seguimiento post-TX (Tabla 6). Un nuevo índice pronóstico combina factores clásicos de riesgo con los inherentes a la evolución post-TX, incluida la inmunosupresión, para obtener una puntuación sumatoria de riesgo y calcular la probabilidad de muerte en los primeros tres años post-TX [37] (Tabla 7) y (Figura 1). Por ejemplo, una puntuación de 100, 200 y 300 correspondería a una mortalidad a los 3 años de 1.7%, 4.7% y 12%, respectivamente.

A partir de los datos del registro americano se ha elaborado un score de predicción de mortalidad para pacientes en lista de espera de TX, receptores de TX con donante de cadáver y TX con donante vivo. Los datos clínicos incluidos en este modelo fueron la albúmina sérica, el índice de masa corporal, la causa de la enfermedad renal y la comorbilidad. A medida que aumenta la puntuación de riesgo, se incrementa exponencialmente el riesgo de muerte dentro de los primeros 5 años post-TX [38].

Finalmente, la predicción de la cardiopatía isquémica post-TX mediante modelos predictivos pudiera contribuir a reducir la mortalidad en estos enfermos.

La aplicación de algunos de estos índices, que utilizan sistemas de puntos o ecuaciones a partir de la comorbilidad pre-TX y post-TX, pudiera contribuir a incrementar la supervivencia de estos pacientes a más largo plazo (Tabla 8).

## Aspectos para mejorar los resultados del trasplante renal

Acorde a las guías de práctica clínica para el manejo de los enfermos con TX (KDIGO, *Transplant Work Group, Am J Transplant. 2009; 9 Suppl 3:S1-155*) [39], las siguientes medidas terapéuticas y diagnósticas pueden optimizar los resultados de este tratamiento sustitutivo:

### 1. Selección del donante y receptor

Una adecuada evaluación y selección del donante y receptor puede contribuir a mejorar los resultados del TX en términos de supervivencia.

### 2. Prevención y tratamiento del rechazo agudo

La terapia de inducción (antagonistas del receptor de la IL2 o timoglobulina) previene del rechazo agudo y puede ayudar a mejorar los resultados del injerto renal. Se debe realizar biopsia antes de tratar un rechazo agudo, si las condiciones clínicas lo permiten. El tratamiento de elección inicial para el rechazo celular agudo son los corticoides. Si no responden a esteroides se debe administrar timoglobulina. Para el tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos se debe administrar alguna de las siguientes: inmunoglobulinas intravenosas, anticuerpos anti-CD20 (Rituximab®), intercambios plasmáticos o timoglobulina

### 3. Individualización y/o minimización de la inmunosupresión.

Es recomendable la combinación de inmunosupresores acorde a las características del paciente para optimizar la supervivencia del injerto renal. Si no ha habido rechazos previos, reducir la inmunosupresión puede ayudar a mejorar el perfil individual de riesgo cardiovascular. La retirada de esteroides mejora las cifras de tensión arterial, la glucemia y los parámetros lipídicos, con un riesgo bajo de rechazo

agudo (10%) si los enfermos reciben tacrolimus y micofenolato. Esto contribuye a mejorar la supervivencia. La sustitución de los inhibidores de la calcineurina (ICN) por fármacos anti-mTOR disminuye la tensión arterial y puede mejorar la función renal a través de frenar la progresión de las lesiones crónicas de la DCI. Sin embargo, esta estrategia puede favorecer la aparición de anticuerpos específicos anti-HLA contra el donante. Con todo, no se sabe exactamente en que momento de la evolución se debe realizar esta conversión. Los fármacos antimetabolitos como el ácido micofenólico pueden prevenir la progresión de la DCI.

#### **4. Control estricto de factores de riesgo cardiovascular: HTA e hiperlipidemia**

El control estricto de las cifras tensionales (<130/90 mmHg), especialmente en pacientes con proteinuria, puede minimizar la comorbilidad cardiovascular post-TX. El bloqueo farmacológico del eje renina-angiotensina disminuye la proteinuria, la tensión arterial y la masa ventricular izquierda, al mismo tiempo que puede disminuir la mortalidad [40]. Mantener unas cifras de LDL-colesterol

#### **5. Prevención y manejo adecuado de la diabetes postrasplante**

El control de los factores de riesgo involucrados en el síndrome metabólico puede evitar o minimizar las consecuencias de esta alteración. El seguimiento de las alteraciones prediabéticas y evitar la administración de tacrolimus en pacientes de riesgo (obesos, virus C, antecedentes de diabetes, etc.) en los tres primeros meses post-Tx puede contribuir a disminuir el riesgo de aparición de la misma.

#### **6. Monitorización estrecha de la función renal y diagnosticar precozmente la DCI**

El seguimiento estrecho de la función renal y la cuantificación de la proteinuria constituyen herramientas clínicas muy útiles para predecir la supervivencia del injerto y del paciente. Ante cualquier disfunción renal mantenida o la aparición de proteinuria leve (< 1g/día) debe realizarse precozmente una biopsia renal para constatar la causa de dichas alteraciones [41]. Esto ayudará a establecer las medidas terapéuticas oportunas.

#### **7. Manejo adecuado de la disfunción crónica del injerto renal**

Esta alteración es una forma más de insuficiencia renal crónica que puede progresar hasta la entrada en diálisis. Por ello, debe ser monitorizada y tratada acorde a las guías de práctica clínica para la misma.

#### **8. Vigilancia de la recurrencia enfermedad renal**

Es recomendable monitorizar estrechamente la posible recurrencia de la enfermedad renal primaria, especialmente en los casos de glomerulosclerosis focal y segmentaria y de síndrome urémico-hemolítico atípico.

#### **9. Cribado del cáncer y prevención de la infección**

La incidencia de cáncer, incluyendo las neoplasias cutáneas y los trastornos linfoproliferativos, es más alta que en la población general (Ver Neoplasias en trasplante renal). La estrecha vigilancia post-TX de las neoplasias más frecuentes (cáncer de piel, mama, pulmón, próstata y linfomas) puede prevenir las consecuencias de estos tumores. En ocasiones, la sustitución del ICN por fármacos anti-mTOR puede contribuir a la regresión de algunas neoplasias, principalmente las cutáneas como el sarcoma de Kaposi.

La profilaxis universal del pneumocistis carinii con co-trimoxazol y de la infección por CMV con valganciclovir en pacientes de riesgo ha disminuido considerablemente la mortalidad infecciosa post-TX. La monitorización del poliomavirus y del virus del Epstein Barr puede

ser útil para evitar la pérdida de injertos, especialmente en aquellos que han recibido intensa inmunosupresión.

## **10. Cambios en el estilo de vida**

Los pacientes con TX se beneficiarían de abandonar el hábito de fumar, hacer ejercicio regularmente y llevar una dieta equilibrada, evitando el sobrepeso.

## **11. Manejo e individualización de la inmunosupresión en pacientes añosos**

Estos enfermos reciben habitualmente DCE, por lo que parece razonable utilizar regímenes inmunosupresores de baja toxicidad (dosis bajas de ICN y/o reducción de esteroides) o, en su defecto, conversión precoz a fármacos anti-mTOR. Adicionalmente, el control estricto de otros factores de riesgo vascular pudiera prolongar la supervivencia en estos enfermos.

## **12. Prevención de la enfermedad ósea post-trasplante**

El tratamiento de la enfermedad ósea con bifosfonatos, vitamina D o calcio mejora la pérdida de masa ósea post-TX, pero ninguno de estos tratamientos ha demostrado individualmente una reducción de la tasa de fracturas. La retirada de esteroides puede frenar la pérdida de masa ósea.

## **13. Incrementar la realización de trasplantes renales con donante vivo**

Este tipo de TX mejora significativamente las tasas de supervivencia de injerto y paciente con respecto al TX con donante de cadáver. Esto es más relevante si el TX se realiza en la etapa prediálisis.

En resumen, los resultados del TX han mejorado en los últimos 15 años, pero queda por establecer la estrategia inmunosupresora idónea que prolongue las tasas de supervivencia del injerto y del paciente a más largo plazo. La individualización de la inmunosupresión, el manejo de la disfunción crónica del injerto y la proteinuria, la prevención del rechazo mediado por anticuerpos, el bloqueo del sistema renina-angiotensina, la prevención de las complicaciones infecciosas y tumorales, así como el adecuado tratamiento de las complicaciones metabólicas, sin duda contribuirán a este objetivo. Adicionalmente, alcanzar la tolerancia inmunológica pudiera contribuir a mejorar las tasas de supervivencia.