

## El aumento de la supervivencia de los trasplantes renales: un reto para la nefrología del siglo XXI

**Autores:** Eduardo Gallego Valcarce, Juan Pérez Martínez, Francisco Llamas Fuentes  
Servicio de Nefrología. Complejo Universitario Hospitalario de Albacete.

---

**Resumen:** La introducción de nuevos inmunosupresores ha permitido reducir la incidencia de rechazos agudos en el postranplante inmediato mejorando la supervivencia a corto plazo de los injertos. Sin embargo esta mejoría no se ha traducido en un aumento de la supervivencia a largo plazo. Analizamos las causas de la pérdida de los trasplantes a medio y largo plazo y describimos las estrategias de que disponemos para evitarlas.

**Palabras clave:** nefrología, trasplante renal, inmunosupresión, nefropatía crónica del injerto.

---

**Abstract:** New immunosuppressive agents have allowed the reduction of acute rejection incidence in early renal transplantation, improving short-term survival rate. However, this improvement hasn't lead to a higher long-term survival. In this review we analyze the causes of kidney allograft loss and we describe strategies we nowadays have to avoid them.

**Keywords:** Nephrology, kidney transplant, immunosuppression, chronic allograft nephropathy.

### **Introducción**

La técnica de elección para tratar la insuficiencia renal terminal (IRT) es actualmente el trasplante renal (Tx) ya que proporciona una mayor supervivencia que la diálisis<sup>1</sup> y una mayor calidad de vida<sup>2</sup>.

La introducción de la Ciclosporina A en la década de los ochenta redujo la tasa de rechazos agudos, mejoró la supervivencia a corto plazo de los injertos y de los pacientes y permitió que se ampliara la oferta de trasplante a más enfermos<sup>3</sup>. En la década de los 90 la introducción de nuevos y más potentes inmunosupresores (Tacrolimus, Micofenolato, Rapamicina y anticuerpos frente a los receptores de la IL-II) ha permitido la reducción de la tasa de rechazo agudo a cifras incluso inferiores al 10 %<sup>4</sup>. Este control de los rechazos agudos ha permitido una mejoría de la supervivencia a corto plazo. En EU la supervivencia al año de los injertos de donante cadáver aumento del 75,7 % en 1988 al 87,7 % en 1996<sup>5</sup>, y al 95 % en 2001<sup>6</sup>. Parecería lógico esperar que la mejoría de los resultados a corto plazo provocara una mejoría de los resultados a largo plazo, las primeras estimaciones confirmaron esta hipótesis<sup>5</sup> pero estudios posteriores no ya con estimaciones sino con datos reales demostraron una mínima mejoría de la supervivencia renal a medio plazo desde 1988 hasta 1996<sup>7,8</sup>. La supervivencia renal estimada a los 10 años para los trasplantes de donante cadáver estándar según el registro americano en el periodo 1999-2003 es del 51 %<sup>9</sup>.

La situación actual en el trasplante renal es por tanto de un buen control de la supervivencia renal inicial pero con unos resultados a largo plazo en cuanto a supervivencia del paciente y del injerto que deben ser mejorados.

### **Causas de las pérdidas de los injertos renales.**

Las dos principales causas de pérdida de los injertos son la nefropatía crónica del injerto (NCI) y la muerte con injerto funcionando<sup>10</sup>. La NCI es un proceso complejo, relacionado con causas inmunológicas y no inmunológicas, que clínicamente se manifiesta por deterioro progresivo de la función renal acompañado de proteinuria e hipertensión. En la histología destaca la atrofia tubular y la fibrosis intersticial con obliteración de las arteriolas por fibrosis intimal. Existen una serie de factores de riesgo identificados para desarrollar la NCI: mala compatibilidad HLA entre donante y receptor (aunque no esta claro si este efecto es o no independiente de la la presencia de rechazo agudo), sensibilización post trasplante frente a los antígenos HLA del donante, episodios de rechazo agudo sobre todo los vasculares y los tardíos, el retraso en la función del injerto y las dosis excesivamente bajas de inmunosupresores.

Otros factores pueden acelerar la progresión de la NCI: donante de edad avanzada, la hipertensión, la proteinuria, el tabaquismo, la hiperlipidemia, la obesidad y la nefrotoxicidad de algunos inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus)<sup>11,12</sup>.

La muerte con injerto funcionante es cada vez más frecuente, se da la circunstancia de que muchos receptores añosos que reciben riñones de donantes más jóvenes, tienen una esperanza de vida inferior a la de los riñones que reciben, así se ha calculado que en EEUU con los trasplantes realizados entre 1990 y 2002 se han perdido 27.500 años de trasplante por muerte de receptores añosos con injerto funcionante que procedía de donantes más jóvenes<sup>13</sup>. La principal causa de estas muertes es la cardiovascular, en general su incidencia en los trasplantados es más del doble que en la población general, aunque depende del grupo de edad analizado: entre los 25 y 34 años la incidencia es 10 veces superior y no se iguala hasta pasados los 75 años<sup>14</sup>, normalmente el origen de la patología cardiovascular es previa el trasplante y se inicia incluso en etapas precoces de la insuficiencia renal crónica. Las infecciones y las neoplasias son también causas importantes de mortalidad en estos pacientes inmunodeprimidos y suponen en torno al 17 y 10 % de las muertes respectivamente<sup>15</sup>.

### **Estrategias para tratar de prolongar la supervivencia de los injertos renales.**

A) *Etapas previa al trasplante:* La prevención de las complicaciones cardiovasculares debe empezar en etapas precoces de la IRC<sup>16</sup>. En este sentido el control de la tensión arterial, de la hiperlipidemia, de la glucemia en diabéticos y al abandono del tabaco son fundamentales.

Los estudios previos a la inclusión en lista de espera de trasplante son muy importantes, se deben descartar la existencia de neoplasias, sobre todo en pacientes de más de 50 años de edad (Radiografía de tórax, ecografía abdominal, mamografía, revisión ginecológica, PSA, sangre oculta en heces...)<sup>17</sup>. La patología cardiovascular debe ser diagnosticada y resuelta antes del trasplante ya que se puede manifestar clínicamente en el postrasplante inmediato con consecuencias muy graves<sup>18</sup>. La patología infecciosa también debe ser descartada sobre todo las infecciones víricas hepáticas ya que los enfermos con HVC tienen un peor pronóstico una vez trasplantados y pueden ser tratados con éxito en etapas previas al trasplante<sup>19</sup>.

Se ha demostrado claramente que las mejores supervivencias tanto de los injertos como de los pacientes se obtienen cuando se trasplanta en situación de prediálisis<sup>20,23</sup>. Por lo que este tipo de trasplante se debería de potenciar. Incluso se

debería de potenciar la donación de vivo en estas circunstancias, ya que a las ventajas de la donación de vivo (siempre con mejores tasas de supervivencia de los pacientes y de los injertos cuando se comparan con los donantes cadáver) se añade la eliminación del problema de dejar de usar un riñón para un enfermo que puede llevar años en diálisis para asignarlo a un paciente que ni siquiera ha iniciado este tratamiento. Si no se acepta esta practica, los trasplantes realizados antes de entrar en diálisis serán escasos, salvo que se usen donantes vivos.

*B) Etapa peri trasplante:* En el momento del trasplante hay dos maniobras que parecen fundamentales para mejorar los resultados a largo plazo: obtener emparejamientos donante receptor con alto grado de compatibilidad<sup>24</sup> y reducir al máximo los tiempos de isquemia fría para reducir el retardo en la función del injerto<sup>25,26</sup>. También se debe de extremar el cuidado en la evaluación de los donantes subóptimos realizando biopsias previas al trasplante permitiendo así tomar decisiones sobre la viabilidad del trasplante o incluso sobre la indicación de realizar trasplantes duales<sup>27</sup>. Al poner los dos riñones de un donante añoso a un solo receptor, garantizamos que se le aporte suficiente cantidad de nefronas funcionantes lo que no ocurriría si solo se pusiese un riñón con un alto porcentaje de glomérulos esclerosados. Se debe procurar hacer emparejamientos donante receptor de edades similares para adecuar lo máximo posible la esperanza de vida del receptor y del riñón trasplantado. También se debe intentar hacer emparejamientos donante- receptor con pesos similares para así aportar una masa nefronal adecuada y reducir al máximo la hiperfiltración asociada a una masa renal disminuida<sup>28</sup>.

*C) Manejo del enfermo trasplantado:* La adecuada inmunosupresión desde el primer momento del trasplante es fundamental para evitar rechazos agudos y la aparición de rechazos subclínicos. Los estudios de biopsias realizadas por protocolo nos han enseñado que los anticalcineurínicos tienen efectos tóxicos renales que se manifiestan histológicamente en el 100% de los trasplantes a los 10 años de evolución y su expresividad clínica es escasa incluso con daños relativamente importantes<sup>29</sup>. Esto ha potenciado la idea de usar protocolos de inmunosupresión libres de anticalcineurínicos aprovechando la gran eficacia de los nuevos inmunosupresores no nefrotóxicos. Se han descrito excelentes resultados a medio plazo cuando se comparan pautas que suprimen precozmente la Ciclosporina A con aquellas que la mantienen<sup>30</sup>, pero otros no han encontrado mejoría a dos años de evolución al comparar protocolos que incluyen tacrolimus, micofenolato mofetil y corticoides frente a rapamicina, micofenolato mofetil y corticoides<sup>31</sup>.

Los factores que pueden acelerar la NCI deben ser controlados estrictamente. La hipertensión debe ser tratada agresivamente ya que se ha observado una mejoría de la supervivencia de los trasplantes si se controla adecuadamente<sup>32</sup>. La tensión arterial objetivo será inferior a 130/85 mm. de Hg. o menos de 125/75 mm. de Hg. si hay proteinuria<sup>33</sup>. En este sentido los IECA/ARA II han demostrado que mejoran la supervivencia tanto de los injertos como de los pacientes trasplantados<sup>34</sup>. La hipercolesterolemia también debe ser tratada para mantener cifras de LDL por debajo de 100 mg/dl. Se ha demostrado que el uso de estatinas en estos pacientes reduce la incidencia de muerte por problemas cardiacos aunque no se ha podido demostrar que mejoren ni la función renal ni la supervivencia de los injertos<sup>35</sup>. Se debe insistir en el abandono del tabaco, no solo para mejorar la supervivencia por problemas cardiovasculares sino también para reducir el riesgo de pérdida del trasplante. Estos factores que aceleran la NCI también son factores de riesgo cardiovascular, en este sentido queda por definir el papel del cierre de la fístula arteriovenosa para hemodiálisis<sup>36</sup> y del tratamiento de la anemia con Eritropoyetina<sup>37</sup>. También el papel de los diferentes inmunosupresores sobre los factores de riesgo cardiovascular debe ser tenido en cuenta.

El buen control de las infecciones y su profilaxis (hepatitis C, infección por el CMV, Epstein Barr, poliovirus...) deben de mejorar los resultados del trasplante. También se debe extremar la vigilancia del desarrollo de neoplasias más frecuentes en los trasplantados que en la población general<sup>38</sup>, quizás el uso de determinadas pautas inmunosupresoras se asocie a un menor riesgo de aparición de tumores como por ejemplo las que incluyen inhibidores de la m-Tor<sup>39</sup>.

Parece claro por tanto que en el futuro los estudios epidemiológicos, inmunológicos, y fisiopatológicos en el campo del trasplante se van a encaminar a definir marcadores de la pérdida tardía de los injertos para integrar estos conocimientos tradicionales con los que proporcionen las nuevas áreas de la genómica, la proteómica y para conseguir el objetivo de mejorar la supervivencia de los injertos renales y de los enfermos trasplantados.

### **Bibliografía**

- 1) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, Held PJ, Port FK. 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) Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead N. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50:235-42.
- 3) Merion RM, White DJ, Thiru S, Evans DB, Calne RY. Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med.* 1984;310:148-54.
- 4) Ciancio G, Burke GW, Suzart K, Mattiazzi A, Vaidya A, Roth D, Kupin W, Rosen A, Johnson N, Miller J. The use of daclizumab, tacrolimus and mycophenolate mofetil in african-american and Hispanic first renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2003;3:1010-1016.
- 5) Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-612.
- 6) USRDS. Atlas of ESRD in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001;4:S117 S134.
- 7) Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 1289 1295.
- 8) Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-383.
- 9) Cecka JM. The OPTN UNOS Renal Transplant Registry. In: Cecka JM, Teresaki PI, editors. *Clinical transplants.* Los Angeles; 2004.
- 10) Hariharan S. Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38( Suppl 6):S44-50.
- 11) Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int.* 2005;68:1-13.
- 12) Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi B. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580-90
- 13) Meier-Kriesche HU, Schold JD, Gaston RS, Wadstrom J, Kaplan B. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *Am J Transplant.* 2005; 5:1725-1730.
- 14) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32( Suppl 3):S112-S119.

- 15) Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int.* 2000; 57:307-13.
- 16) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
- 17) Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Rush DN, Vazquez MA, Weir MR; American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant.* 2001;1 Suppl 2:3-95.
- 18) Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006 ;17:900-907.
- 19) Morales JM, Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol.* 2000 ;11:1343-1353.
- 20) Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med.* 2001;344:726-31.
- 21) Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. *J Am Soc Nephrol.* 2002 ;13:1358-64
- 22) Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, Cheung AK. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:167-75.
- 23) 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 ;74:1377-81.
- 24) Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *N Engl J Med.* 2000 ;343:1078-84.
- 25) Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blancho G, Daguin P, Ancelet D, Souillou JP. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int.* 1998;54:972-978.
- 26) Ojo AO, Wolfe RA, Leichtman AB, Dickinson DM, Port FK, Young EW. A practical approach to evaluate the potential donor pool and trends in cadaveric kidney donation. *Transplantation.* 1999; 67: 548-56.

- 27) Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, Rigotti P, Baldan N, Beatini M, Valente U, Scalamogna M, Ruggenenti P; Dual Kidney Transplant Group. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*. 2006 ;354:343-352.
- 28) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D. Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002 ;13:2152-2159.
- 29) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326–2333.
- 30) Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, Russ G, Grinyo JM, Stallone G, Hartmann A, Pinto JR, Chapman J, Burke JT, Brault Y, Neylan JF; for the Rapamune Maintenance Regimen Study Group: Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant Int* 2005; 18: 22–28,.
- 31) Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, Gloor JM, Cosio FG, Lund WJ, Kremers WK, Nyberg SL, Ishitani MB, Prieto M, Velosa JA. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant*. 2006;6:514-22.
- 32) Opelz G, Dohler B; Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant*. 2005;5:2725-2731.
- 33) European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002; 17 (Suppl 4): 25-26.
- 34) Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, Oberbauer R. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist Therapy Is Associated with Prolonged Patient and Graft Survival after Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:889-899.
- 35) Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, Madsen S, Gronhagen-Riska C, Neumayer HH, Maes B, Ambuhl P, Hartmann A, Staffler B, Jardine AG; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant*. 2005; 5:2929-2936.
- 36) Philippe Unger and Karl Martin Wissing Arteriovenous fistula after renal transplantation: utility, futility or threat? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006; 21: 254-257.
- 37) Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, Kliem V, Legendre C, Morais Sarmiento AL, Vincenti F. Prevalence and management of

anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant.* 2003;3:835-45.

- 38) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905-913.
- 39) Campistol J M., Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales J M., Claesson K, Stallone G, Russ G, Rostaing L, Kreis H, Burke J T., Brault Y, Scarola J A, and Neylan J F., for the Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Sirolimus Therapy after Early Cyclosporine Withdrawal Reduces the Risk for Cancer in Adult Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-589.