

Aspectos clínicos del Trasplante Renal

Vanesa Pomeranz

Hernán Trimarchi

Equipo de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires

Introducción

La insuficiencia renal crónica es una enfermedad cada vez más frecuente a nivel mundial. Cuando el paciente llega a estadios finales de su enfermedad renal, con un filtrado glomerular menor a 15 mL/min (o menor a 20 mL/min, si el paciente padece Diabetes Mellitus o está urémico) el tratamiento indicado es el reemplazo de la función renal.

Existen 2 técnicas para el reemplazo de la función renal: la diálisis, que a su vez puede ser hemodiálisis o diálisis peritoneal, y el trasplante renal. De ellas, el trasplante renal es la mejor opción terapéutica, debido a menores tasas de mortalidad, mejor calidad de vida, y menores costos para el sistema de salud (especialmente después del primer año del trasplante).

Bases inmunológicas del trasplante

Las principales proteínas polimórficas que desencadenan la alorespuesta y, en consecuencia, el rechazo de un órgano están ampliamente identificadas y caracterizadas. Este estudio ha facilitado entender mejor la respuesta del rechazo tanto celular como humoral y el desarrollo de tratamientos específicos para cada uno de ellos.

Inmunobiología del trasplante:

El Sistema Mayor de Histocompatibilidad

Las moléculas del Sistema Mayor de Histocompatibilidad son el blanco más importante de la respuesta alogénica. Existen tres razones que determinan esta alorespuesta: 1) Son moléculas expresadas en la membrana celular y, por lo tanto, fácilmente accesibles en células vivas tanto a aloanticuerpos como al receptor de los linfocitos T citotóxicos; 2) Son las más polimórficas del organismo, con cientos de alelos para cada uno de sus locus, por tanto siempre existen alelos en el donante diferentes de los del receptor; 3) Son moléculas cuya función fisiológica es la de ser reconocidas por los receptores de los linfocitos T.

Es importante distinguir dos tipos de antígenos: los de la clase-I (A, B y C) expresados en todas las células nucleadas del organismo y principal blanco de los linfocitos citotóxicos, y los de la clase-II

(DR, DP, DQ) presentes en las células presentadoras de antígenos, y con capacidad de activar a las células colaboradoras CD₄⁺.

Además de polimórficas, las moléculas HLA son poligénicas, pues existen varios genes para una misma función (Ej: A, B, C), y de expresión codominante (en la membrana celular se expresan tanto los alelos del padre como los de la madre).

Para facilitar su manejo conceptual y práctico, los centenares de alelos existentes se agrupan en conjuntos de alelos “parecidos” llamados especificidades serológicas. Las especificidades serológicas son grupos de alelos que acostumbran a reaccionar con los mismos aloanticuerpos, y son identificados por el llamado *tipaje o caracterización* de “Baja Resolución”. Este *tipaje* es el que se maneja habitualmente para considerar el nivel de compatibilidad en el trasplante de órganos.

Moléculas	Alelos	Proteínas diferentes	Especificidades serológicas
HLA - A	1.601	1,176	28
HLA - B	2.125	1,641	60
HLA - C	1.102	808	10
HLA - DR	7 y 1.027	2 y 774	21

La respuesta alogénica de rechazo

El trasplante de un órgano implica la puesta en contacto de sistema inmunológico del receptor con células del donante, en las que todas expresan HLA-I y una minoría expresan también HLA-II. Entre las células que expresan HLA-I y HLA-II se encuentran las células presentadoras de antígenos profesionales (APC), y son las que tienen la capacidad para proporcionar las señales accesorias que permiten activar los linfocitos T.

La activación del linfocito T requiere la activación de CD₈⁺ por interacción de CD80 o CD86 de la APC con el CD28 del linfocito T. Las APC del donante a través de sus alelos HLA-II activan directamente las células CD₈⁺ del receptor a secretar interleukinas que promueven la diferenciación y proliferación de otros linfocitos. Esta *presentación directa* de las APC del donante activando los linfocitos CD₈⁺ del receptor, es característica de los aloantígenos y la base del **rechazo agudo**.

Pero además, tanto las moléculas HLA-I como HLA-II pueden ser procesadas (fraccionadas en péptidos) por las APC del receptor y activar también así su respuesta inmunológica, que es la llamada *presentación indirecta* que es, de hecho, la fisiológica para la mayoría de antígenos y la base del **rechazo crónico**. Los antígenos HLA son pues los únicos que tienen dos vías de presentación: la vía indirecta y la vía directa.

Los linfocitos CD₄⁺ colaboradores tras ser activados por las APC, pueden evolucionar hacia dos subtipos distintos: 1) los llamados (Th₁) secretan IL-2 e IFN que favorecen la expansión de linfocitos CD₈⁺, los que se convierten en citotóxicos y cuyo blanco serán las moléculas HLA-I; 2) los Th₂ secretan IL-4, IL-5, IL-3 que favorecen la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas que tendrán como blanco tanto a moléculas clase HLA-I como HLA-II.

Tanto las citocinas como las moléculas de membrana expresadas por las APC dependen de las “señales de alarma” recibidas por las APC, principalmente a través de los TLR (Toll Like Receptors). Los TLR son moléculas identificadoras de patrones moleculares estereotipados básicos de la respuesta inmune innata junto con el sistema del complemento, y constituyen la señal de alarma que dispara los mecanismos de la respuesta inmunológica adaptativa.

La activación y proliferación de los linfocitos es un proceso que ocurre en el ganglio linfático en donde acuden las APC del donante o del receptor para activar la respuesta.

La fase efectora de los linfocitos T CD₈⁺ implica proliferación y es dependiente de citocinas como la IL-2 e IL-15. Esta dependencia de las citocinas la hace fácilmente controlable por inmunosupresores tales como los inhibidores de la calcineurina (que interfieren en la producción de citocinas) o del m-TOR (que interfieren con la señal de los receptores de citocinas). La respuesta de linfocitos B con producción de aloanticuerpos, sólo se produce en algunos casos, característicos del rechazo humoral. La producción de aloanticuerpos depende de las citocinas para disparar la diferenciación de linfocitos B a células productoras de inmunoglobulinas, pero una vez producida esta diferenciación, la producción de inmunoglobulinas es relativamente independiente de las citocinas y, por tanto, menos sensible a los inmunosupresores clásicos. En resumen, los rechazos humorales son menos frecuentes pero más severos y más resistentes al tratamiento.

Evaluación pretrasplante

Para determinar si el paciente se encuentra en condiciones clínicas óptimas para ser receptor de un trasplante renal existen una serie de estudios que se denominan evaluación pretrasplante.

Estudios inmunológicos del receptor y del donante en el trasplante renal

Se han estandarizado una serie de pruebas que permiten definir mejor el riesgo de rechazo. Es importante diferenciar entre pruebas que contraindican un trasplante de forma absoluta, de aquellas que indican un mayor nivel de riesgo.

Entrada en Lista de Espera

En el momento de la entrada en la Lista de Espera para recibir un riñón de donante cadavérico, es recomendable definir en forma precisa la presencia de aloanticuerpos preformados en el receptor y caracterizarlos correctamente por cuanto implica riesgo de rechazo hiperagudo.

Además es crucial determinar: Grupo sanguíneo ABO y caracterización del HLA A, B y DR.

- Determinación de aloanticuerpos anti-HLA por Citotoxicidad Dependiente de Complemento sobre Panel (PRA-CDC): Implica enfrentar el suero del receptor a un panel de células que representan a los posibles donantes que se le pueden plantear en el futuro. Su resultado se expresa con un porcentaje. El porcentaje indica la probabilidad de Prueba Cruzada Linfocitaria (o Cross-match) positiva por citotoxicidad con 25 donantes escogidos al azar.
- Determinación de aloanticuerpos anti-HLA en fase sólida (Citometría o Luminex). En su fase de screening indica ausencia o presencia (negativo/positivo) de un determinado anticuerpo anti-HLA.

Un suero con cribaje por fase sólida negativo pero con PRA-CDC positivo, indica la posible existencia de autoanticuerpos posiblemente de tipo IgM. Estos autoanticuerpos IgM pueden dar lugar a un crossmatch-CDC positivo que no implica necesariamente riesgo de rechazo hiperagudo y se asocian a mejor pronóstico de sobrevida del injerto. Para ello es preciso que la positividad se negativice después del tratamiento del suero con ditiotritol (DTT). Ayuda a esta decisión disponer de una determinación de anticuerpos anti-HLA por fase sólida que sea negativa o un crossmatch por citometría.

En caso de un suero con fase sólida positivo con citotoxicidad negativa, indica aloanticuerpos anti-HLA no detectables por citotóxicidad. Para conocer su especificidad será necesaria una determinación por Antígeno Aislado en fase sólida.

La determinación anticuerpos contra Antígeno Aislado en fase sólida implica enfrentar cada suero con dos centenares de microesferas, cada una con un antígeno HLA purificados pegado. Esta técnica resulta útil para definir las incompatibilidades aceptables en pacientes hipersensibilizados (ver "Crossmatch Virtual").

En receptores de donante cadavérico se realiza primero una "Prueba cruzada por Citotoxicidad Dependiente de Complemento (CDC)" entre el suero del receptor y las células del donante. Con una prueba cruzada positiva para linfocitos T, la realización del trasplante se considera contraindicada.

La prueba cruzada con linfocitos B tiene un significado menos definitivo, una prueba cruzada con linfocitos B por citotoxicidad no contraindica el trasplante en primeros trasplantes pero indica un peor pronóstico en los retrasplantes.

En enfermos altamente sensibilizados es útil disponer de Crossmatch Virtual, una comparación entre las incompatibilidades aceptables para cada receptor definidas por la determinación de especificidad aloanticuerpos anti-HLA por las técnicas de Antígeno Aislado y alelos incompatibles del donante.

El **crossmatch virtual** negativo tiene un importante valor predictivo negativo sobre el crossmatch por CDC, por lo que es muy útil en la identificación de aquellos receptores sensibilizados que pueden recibir un determinado órgano. Esta predicción Virtual debe siempre confirmarse con un crossmatch real.

Tipos de Prueba Cruzada Pre-trasplante (cross-match) y valor pronóstico

Citotóxicidad (CDC)	Citometría células	Crossmatch Virtual	Valor Pronóstico
Positivo	Positivo	Positivo	Positivo 80% Riesgo pérdida del injerto por rechazo hiperagudo 48h
Positivo	Negativo	Negativo	Probables autoanticuerpos (confirmar que son IgM por negativización por DTT) no ↑ riesgo si se excluye sensibilización reciente
Negativo	Positivo	Positivo	↑ Riesgo pérdida injerto, 1 año Primer trasplante: ↑ 12% En retrasplante: ↑ 30%
Negativo	Negativo	Positivo	↑ Riesgo Rechazo Agudo mediado por anticuerpos, del 5 al 55% 1º año Si ocurre AMR es previsible una reducción de supervivencia del 87% al 68% a 5 años

Seguimiento de aloanticuerpos post-trasplante

La determinación de anticuerpos en el post-trasplante tiene dos indicaciones precisas: una, el diagnóstico diferencial de rechazo para identificar el rechazo mediado por anticuerpos; la otra es establecer los pacientes susceptibles de una reducción significativa de la inmunosupresión en el medio o largo plazo.

Ante la sospecha de un rechazo mediado por anticuerpos está indicado confirmar la existencia de aloanticuerpos circulantes donante específicos (DSA) que justifiquen los posibles tratamientos de eliminación de aloanticuerpos (Ej. Gamaglobulina, recambios plasmáticos, etc).

Al finalizar estos tratamientos está indicado confirmar el éxito de la eliminación determinando nuevamente los DSA.

Una estrategia para determinar los DSA que intenta maximizar la eficiencia de los recursos es la siguiente: si el paciente tenía aloanticuerpos negativos en el pre-trasplante, sólo será necesario evidenciar que han pasado de negativos a positivos y, por ello, es aconsejable solicitar aloanticuerpos anti-HLA en fase sólida (Luminex). En caso de que resulten positivos es prudente

admitir que los anticuerpos van dirigidos contra el donante y tratarlos como tales. Con el Luminex se pueden cuantificar los anticuerpos anti-HLA I y II, y si son positivos, caracterizarlos.

Si el paciente tenía aloanticuerpos positivos pre-trasplante, lo importante es demostrar que existen nuevos aloanticuerpos que reaccionan contra el donante; por ellos debe solicitarse directamente prueba cruzada post-trasplante por Citometría de flujo; o ver si se negativizan luego de un tratamiento de desensibilización.

Evaluación de la probabilidad de pérdida del injerto a medio o largo plazo

En los últimos años, la aparición de anticuerpos donante específicos “de novo” se ha asociado con un mayor riesgo de pérdida del injerto, aunque existen evidencias de receptores con aloanticuerpos donante específicos sin síntomas de rechazo. Por el momento no están bien definidas las terapias capaces de modificar significativamente el mayor riesgo de pérdida del injerto asociadas a la presencia de aloanticuerpos donante específicos circulantes; el conocer este incremento en el riesgo puede modificar actitudes terapéuticas de reducción o modificación de la inmunosupresión.

Exámenes complementarios para el receptor

- Historia clínica completa:
 - Causa de la enfermedad renal, para poder estimar el riesgo de recurrencia
 - Sensibilización: historia de transfusiones, embarazos, trasplantes previos
 - Historia de infecciones agudas o crónicas (HIV, HVB, HVC, tuberculosis, Chagas)
 - Vacunación
 - Enfermedades oncológicas actuales o pasadas, que puedan contraindicar el trasplante
 - Factores de riesgo cardiovascular (HTA, Diabetes, tabaquismo)
 - Enfermedades urológicas, como reflujo vesicoureteral, litiasis, infecciones urinarias, tumores
 - Otras enfermedades (pulmonares, gastrointestinales)
 - Trastornos psiquiátricos, que puedan complicar la adherencia al tratamiento, abuso de drogas
- Laboratorio:
 - Hemograma, coagulograma, glucemia, urea, creatinina, ionograma, magnesio, hepatograma, perfil lipídico
 - Grupo sanguíneo y factor Rh
 - Tipificación de HLA y cross-match
 - Serologías virales: HIV, HVB, HVC, VDRL, Chagas, CMV, EBV, otras según epidemiología
 - Metabolismo óseo mineral: calcio, fósforo, PTH
 - PSA
 - Otros según antecedentes: evaluación reumatológica, complemento, proteinograma electroforético

- Ecografía abdominal: la litiasis vesicular debe corregirse previa a la cirugía.
- Evaluación cardiológica y vascular periférica: electrocardiograma, ecocardiograma. Si resultaran patológicos, se completará la evaluación con eco-stress o cinecoronariografía, para corregir alteraciones anatómicas coronarias previas al trasplante. Es muy importante la evaluación de los vasos ilíacos, con ecografía doppler, angiotomografía, angiorrresonancia o incluso arteriografía pretrasplante, debido a que es el sitio de anastomosis del injerto.
- Evaluación urológica: ecografía renal y cistouretrografía, tendientes a identificar anomalías de las vías urinarias
- Evaluación ginecológica: citología cervical, colposcopia, mamografía
- Evaluación gastrointestinal: es importante la detección pretrasplante de enfermedad ulceropéptica, diverticulosis, y enfermedades tumorales del aparato digestivo, que puedan complicar o contraindicar el trasplante. Se realizará con seriada esófagogastroduodenal, colon por enema y, eventualmente, videoendoscopías.
- Evaluación pulmonar: Radiografía de tórax y senos paranasales, test de función pulmonar, identificación de apneas del sueño

Tipos de donantes

Los donantes de riñón pueden ser de 2 tipos: vivos o fallecidos. Los donantes vivos, a su vez, pueden ser donantes vivos relacionados, o no relacionados. La relación se basa en la cosanguinidad familiar hasta el segundo grado de parentesco.

Evaluación del donante renal de vivo

En la República Argentina la Ley de Trasplante de Órganos y Materiales Anatómicos es la 24193, (actualizada por la Ley 26066). Con respecto a los donantes vivos, el artículo 15 de la misma dice que “sólo estará permitida la ablación de órganos o materiales anatómicos en vida con fines de trasplante sobre una persona capaz mayor de dieciocho (18) años, quien podrá autorizarla únicamente en caso de que el receptor sea su paciente consanguíneo o por adopción hasta el cuarto grado, o su cónyuge, o una persona que, sin ser su cónyuge, conviva con el donante en relación de tipo conyugal no menos antigua de tres (3) años, en forma inmediata, continua e ininterrumpida. Este lapso se reducirá a dos (2) años si de dicha relación hubieren nacido hijos. En todos los casos será indispensable el dictamen favorable del equipo médico”. En caso de no cumplirse con los requisitos antedichos, la donación podrá llevarse a cabo siempre que existiera autorización judicial previa.

Contraindicaciones para la donación renal de vivo:

- Trastorno psiquiátrico o social que comprometa la libertad de decisión del donante.
- Edad menos de 18 años o mayor de 70 ó 75 años
- Hipertensión arterial secundaria o esencial si requiere más de 1 fármaco para su control.
- Obesidad con IMC (índice de masa corporal) > de 30-35

- Diabetes
- Hiperlipidemia especialmente en el contexto de un síndrome metabólico
- Historia de Enfermedad Cardiovascular: Enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, vasculopatía periférica, etc.
- Creatinina >1.5mg/dL, o Clearance de creatinina < 90 ml/min
- Microhematuria no debida a una infección urinaria
- Proteinuria > de 300mg/24 horas
- Alteraciones estructurales de los vasos vía urinaria o parénquima renal que imposibilite una nefrectomía viable o el trasplante.

- Neoplasia
- Serología positiva para HIV, o los virus B o C de la hepatitis
- Historia familiar de poliquistosis: sólo pueden donar los mayores de 30 años que no tengan quistes en su parénquima renal
- EPOC o enfermedades sistémicas, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones activas (por ejemplo TBC), etc.

Evaluación del Donante Renal Vivo. Protocolo de Estudio

Pruebas rutinarias

- Historia clínica con antecedentes personales familiares completos
- Examen físico
- Bioquímica general en sangre y orina. Sedimento, proteinuria 24 horas y microhematuria. Clearance de creatinina
- Radiografía de tórax
- Ecografía abdominal
- Electrocardiograma
- Urocultivo
- Serología para el virus B y C de la hepatitis y HIV, CMV, sífilis, Toxoplasma, virus de Epstein Barr, Chagas, PPD
- Grupo sanguíneo, HLA A, B, DR y Cross Match por citometría de flujo
- Estudio psiquiátrico: situación psicosocial y afectiva
- TAC multicorte con reconstrucciones vasculares del riñón y vasos renales

Pruebas Especiales

- Ecocardiograma doppler
- Ecocardiograma stress según el caso
- Test de tolerancia oral a la glucosa
- Pruebas de función respiratoria
- Colonoscopia y endoscopia alta
- Mamografía, citológico cervical uterino y ecografía ginecológica

Evaluación del donante renal fallecido

La experiencia acumulada a lo largo de los años por los equipos de trasplante y la escasez de órganos para hacer frente a una, cada vez más abultada, lista de espera, han contribuido a flexibilizar extraordinariamente las contraindicaciones para la donación de todos los órganos sólidos y especialmente del riñón.

Criterios absolutos de exclusión del donante renal:

- HIV (o grupo de riesgo)
- Sepsis o infección diseminada
- Fracaso multiorgánico
- Enfermedad tumoral maligna
- Insuficiencia renal crónica (daño estructural)

Hay otros criterios de exclusión del donante renal que, con el tiempo han pasado a ser tan relativos que hoy día han dejado de ser contraindicaciones y genéricamente se les denomina **criterios ampliados de selección del donante renal:**

- Edad
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Fracaso renal agudo
- Donación a corazón parado (Isquemia caliente prolongada)
- Pacientes infectados con el virus de la hepatitis B y/o C
- Nefropatías con función renal normal.

Por esta razón, un punto clave en la utilización de los riñones de donante mayor es el tipo de receptor en que deben ser implantados. En general, muchos grupos han destinado estos riñones a receptores mayores. Hoy día la asignación del donante mayor a receptor mayor (*old for old*) está respaldada por los resultados de diversos grupos.

Sin embargo antes de implantarlos debería realizarse una biopsia renal para evaluar el número de glomérulos esclerosados y el estado de los vasos, el túbulo y el intersticio.

En este sentido, muchos grupos utilizan como criterio de viabilidad el *score* histológico publicado por Remuzzi *et al* que permite clasificar los riñones como válidos o no válidos y, dentro de los válidos, si se deben poner como trasplante simple o doble.

Puntuación (score) histológica para evaluar la viabilidad de los riñones de donantes mayores o con criterio expandido (antecedentes de HTA o diabetes)

	no glomérulos esclerosados	esclerosados <20%	esclerosados 20% - 50%	esclerosados >50%
Túbulos	Normales: no atrofia tubular	Atrofia tubular <20%	Atrofia tubular 20% - 50%	Atrofia tubular >50%
Vasos	Normales: grosor de la pared normal	Grosor de la pared < diámetro de la luz	Grosor de la pared diámetro de la luz	Grosor de la pared > diámetro de la luz
Intersticio	Normal: sin fibrosis	Superficie fibrosada < 20% del total	Superficie fibrosada 20% - 50% del total	Superficie fibrosada > 50% del total

Riñones de donantes con insuficiencia renal aguda

Los deterioros agudos de la función renal en un donante no contraindican la donación porque son reversibles. Más tarde, la visión macroscópica de los riñones extraídos y la histología de los mismos, si procede, aportarán los datos definitivos para que se permita su implantación. No es infrecuente que los donantes presenten fracasos renales agudos debido a los trastornos hemodinámicas que acompañan a la muerte encefálica y a veces a determinados fármacos que reciben durante su estancia en la UCI. Si tras la extracción renal comprobamos que no hay necrosis cortical y sólo existe necrosis tubular, esos riñones pueden ser trasplantados con buenos resultados.

Riñones de donantes a corazón parado

Realmente la capacidad de recuperación del riñón cuando en él inciden daños isquémicos es tan grande que ha sido posible extraer e implantar con éxito riñones de donantes con el corazón parado. En el donante con el corazón parado tenemos el máximo exponente de un “bache de hipotensión” prolongado y una severa isquemia. Aunque los riñones de donantes con el corazón parado, una vez implantados en el receptor, tardan más tiempo en recuperar la función renal, el 87% de ellos lo logra alcanzando cifras de creatinina normales. Se han logrado obtener buenos órganos donantes de pacientes que han presentado un paro cardíaco irreversible fuera del hospital, en su domicilio o en la calle y han sido trasladados al hospital con masaje cardíaco externo y ventilación mecánica. Con estos donantes, cuyo riesgo isquémico es muy superior al de los que se presencia el paro en el hospital, se han obtenido también muy buenos resultados con excelente supervivencia y funcionamiento de los injertos a corto y largo plazo.

Inmunosupresión:

La terapia inmunosupresora ha cambiado desde los primeros trasplantes en la década de 1950, lo que ha llevado a una franca mejoría en la función del injerto a largo plazo.

La terapia inmunosupresora es fundamental para evitar la pérdida del injerto por rechazo. Existen 2 fases en el tratamiento inmunosupresor: la inducción, que comienza desde el trasplante y dura los primeros meses del mismo, y el mantenimiento, que es la terapia a largo plazo. En esta última etapa se trata de disminuir lo máximo posible el esquema terapéutico, para evitar toxicidad a largo plazo de las drogas.

Los agentes inmunosupresores que se utilizan en la actualidad son:

- Corticoides: se pueden administrar tanto por vía endovenosa (metilprednisolona) como por vía oral (prednisona, prednisolona). Forman parte tanto de la terapia de inducción como de mantenimiento. Actúan principalmente bloqueando citoquinas (y sus receptores) de linfocitos T y de células presentadoras de antígenos. Los efectos adversos más comunes son hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, osteoporosis, cosméticos (acné, facies de luna llena, jiba dorsal, estrías), obesidad abdominal, infecciones, cataratas, alteración en cicatrización, retardo en el crecimiento y psicosis.
- Inhibidores de la calcineurina: la calcineurina es fundamental para la activación del linfocito T. Las drogas de este grupo son la ciclosporina y el tacrolimus. Se usan tanto en inducción como en mantenimiento, con controles de sus niveles plasmáticos. Se metabolizan a través del citocromo P-450, por lo que muchas drogas pueden interferir con su degradación. Dentro de los efectos adversos descritos están la nefrotoxicidad, que puede ser reversible (por vasoconstricción aferente) o irreversible (fibrosis intersticial y atrofia tubular), microangiopatía trombótica, hipertensión arterial volumen dependiente, hipomagnesemia, hiperpotasemia, disfunción hepática, litiasis vesicular (ciclosporina), síntomas gastrointestinales inespecíficos (tacrolimus), hipertricosis e hiperplasia gingival (ciclosporina), hipercolesterolemia (mayor con ciclosporina), intolerancia a la glucosa (mayor con tacrolimus), neurotoxicidad (temblor, insomnio), infecciones, malignidad, hiperuricemia y gota.
- Antimetabolitos:
 - Derivados del ácido micofenólico: son el micofenolato mofetil y el micofenolato sódico. Bloquean la proliferación de linfocitos T y B, inhiben formación de anticuerpos y generación de células T citotóxicas. Sus efectos adversos más comunes son gastrointestinales, principalmente diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia y flatulencias. Además producen citopenias (anemia, leucopenia, plaquetopenia), infecciones, desórdenes linfoproliferativos, malformaciones congénitas y raramente leucoencefalopatía multifocal progresiva.
 - Azatioprina: cada vez se utiliza menos. Sus principales efectos adversos son hematológicos, con citopenias que afectan a las 3 series, y que requieren

controles estrictos con hemograma. Además puede producir hepatitis, colestasis y pancreatitis.

- Inhibidores de la m-TOR (mammalian target of rapamycin): La m-TOR es una kinasa reguladora de la división celular. 2 drogas integran esta familia: sirolimus y everolimus. Se utilizan especialmente en el mantenimiento, para reducir la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos. Los efectos adversos más comunes son proteinuria, alteración en la cicatrización de heridas, dislipemia, neumonitis, citopenias. Tienen efectos antitumorales, que pueden ser la base del tratamiento de ciertas neoplasias (ej, sarcoma de Kaposi).
- Anticuerpos monoclonales y policlonales: se utilizan en la inducción, en el tratamiento del rechazo y en los protocolos de desensibilización. Los más utilizados son la timoglobulina, la gammaglobulina endovenosa, el Basiliximab, el Daclizumab y el Rituximab.

La elección del esquema inmunosupresor depende de cada paciente en particular. Influyen factores del donante (vivo versus fallecido, compatibilidad, tiempo de isquemia, comorbilidades) y del receptor (edad, vínculo con el donante, riesgo inmunológico, estado de sensibilización, etc.). Las drogas antedichas se utilizan en combinación, y las mismas pueden variar con el correr del tiempo.

Complicaciones postrasplante:

Las complicaciones dependen del momento del trasplante en el que se encuentre el paciente. En el período postoperatorio inmediato y durante los primeros 3 meses del trasplante predominan:

1. Asociadas a la cirugía del trasplante:

- De la herida: infección, sangrado
- Vasculares: sangrado de la anastomosis, trombosis (arteriales y venosas), estenosis arterial
- Linfocele
- Del uréter: obstrucción, fístula, necrosis
- Lesión nerviosa (femorocutáneo, obturador)

2. Disfunción del injerto: el injerto renal puede funcionar inmediatamente o no. Cuando existe necesidad de diálisis durante la primera semana del trasplante se denomina *retardo en la función del injerto*. La causa más común es la necrosis tubular aguda, asociada al acto quirúrgico y a los tiempos de isquemia del órgano (es decir, el tiempo entre la ablación injerto y su implante en el receptor). También puede deberse a complicaciones quirúrgicas, rechazo o infecciones, que deben ser oportunamente identificadas y tratadas.

3. Rechazo (ver a continuación)
4. Infecciones (ver a continuación)

Rechazo

Se define rechazo a la injuria tisular mediada por una respuesta aloinmune adaptativa, contra el complejo mayor de histocompatibilidad del donante, que lleva a disfunción del injerto. El injerto induce una respuesta aloinmune por antígenos no propios reconocidos por los linfocitos T del receptor, a través de 2 vías de reconocimiento: indirecta (por células presentadoras de antígeno del receptor) y directa (células presentadoras de antígeno del donante).

Los rechazos pueden ser de 2 tipos: celulares (mediados por linfocitos T) y humorales (mediados por anticuerpos). A su vez se dividen temporalmente en hiperagudo (cuando se produce por anticuerpos preformados, raro en la actualidad por los estudios de compatibilidad), acelerado (en pacientes sensibilizados), agudo o crónico.

Existen factores que predisponen el rechazo, como la edad del receptor (los añosos tienen menores tasas de rechazo), la presencia de retardo en la función del injerto, el tipo de inmunosupresión, la raza afroamericana, la sensibilización previa al trasplante y las infecciones virales (especialmente por virus BK).

Los rechazos pueden ser asintomáticos, y diagnosticarse a través de una biopsia renal realizada por otra causa, o presentarse con deterioro de la función renal. Es raro que se presenten con fiebre, dolor en el injerto y oliguria, si bien está descrito en la literatura. El diagnóstico se realiza con la biopsia renal, y el tratamiento depende del tipo de rechazo (celular o humoral).

Infecciones

Son una complicación muy común en los trasplantados por la terapia inmunosupresora. Durante el primer mes del trasplante predominan las infecciones nosocomiales, principalmente de la herida e infecciones urinarias. Entre el primer y el sexto mes del trasplante se pueden reactivar virus, tales como el Citomegalovirus, Herpes simplex, Varicela Zoster, Epstein Barr, o de la hepatitis B o C, o aparecer infecciones por gérmenes oportunistas o fúngicas (*Pneumocystis jiroveci*, *Listeria*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Toxoplasmosis*). A partir del sexto mes el perfil de infecciones se asemeja al de la población general, salvo que el paciente requiera mayor inmunosupresión por rechazo.

La reactivación del virus BK es una causa importante y común de disfunción y pérdida del injerto. Es un poliovirus, que permanece en las vías urinarias, latente, en el 80-90% de la población adulta. Su reactivación en los huéspedes inmunosuprimidos produce nefropatía crónica y estenosis ureterales. Es muy importante la detección temprana del mismo, para poder indicar un tratamiento oportuno.

Complicaciones médicas

En el postransplante tardío es de fundamental importancia el control de los factores de riesgo de progresión de la insuficiencia renal crónica.

En este sentido, el óptimo control de la **hipertensión arterial** es de suma relevancia, ya que la mayoría de los casos de muerte con injerto funcionando son por enfermedades cardiovasculares. La hipertensión arterial ocurre en el 60 a 80% de los trasplantados y puede estar precipitada por el uso de ciertos medicamentos, tales como los corticoides o anticalcineurínicos, ser preexistente o producirse por estenosis de la arteria renal del injerto. El tratamiento se inicia con reducción de la ingesta de sodio y cambios en el estilo de vida, para continuar luego con antihipertensivos. No existen hasta el momento estudios que avalen la elección de un grupo de drogas por sobre otro. Si existe consenso en que el tratamiento de la misma debe ser agresivo para reducir el riesgo de disfunción del injerto.

La **Diabetes Mellitus** y la **dislipemia** también deben tratarse intensivamente. Ambas pueden ser previas al trasplante o producirse de novo, asociadas a la terapia inmunosupresora. Para el tratamiento de la primera se pueden utilizar antidiabéticos orales (según el nivel de filtrado glomerular) o insulina. Para la dislipemia se prefieren las estatinas, por sus efectos preventivos de complicaciones cardiovasculares.

La **obesidad** es otra complicación posible, y debe tratar de evitarse con dieta y ejercicio físico.

Los pacientes trasplantados, además, deben evitar el **tabaquismo**, ya que aumenta el riesgo cardiovascular y de pérdida del injerto.

Neoplasias

Luego del trasplante la incidencia de ciertas neoplasias está aumentada. Ello es fundamentalmente por efecto de la terapia inmunosupresora en la reactivación de ciertos virus. Son ejemplos la mayor incidencia de carcinoma de cuello uterino asociado a papilomavirus, virus de Epstein Barr y enfermedad linfoproliferativa postrasplante, virus de hepatitis C y B con carcinoma hepatocelular, o Herpes virus 8 y sarcoma de Kaposi.

Además existe mayor incidencia de tumores de piel, recurrencia de Mieloma múltiple, carcinoma renal de células claras, sarcomas, carcinoma de vejiga y de mama.

El manejo depende del tipo de neoplasia. En muchos casos se puede requerir reducir, discontinuar o cambiar la inmunosupresión, o utilizar quimioterápicos.

Es fundamental la detección temprana de la enfermedad oncológica, ya que de ello depende el éxito de la terapéutica.