

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón
Instituto de Nefrología. Abelardo Buch López

De regreso a la hemodiálisis tras el fracaso del trasplante renal

Returning to dialysis after kidney transplant failure

María Esther Raola Sánchez¹, Edwin García², Charles Magrans Buch³, Jorge F. Pérez-Oliva Díaz⁴, Claudia García Raola⁵

¹Especialista Segundo Grado en Nefrología. Profesor e Investigador Auxiliar. Avenida 27 A núm. 22255 entre 222 y 226. Lisa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2718894/ 8812413. maria.raola@infomed.sld.cu

²Especialista Segundo Grado. Profesor e Investigador Auxiliar. Ave114 y 31. Marianao. Ciudad de La Habana.

³Doctor en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Nefrología. Profesor e Investigador Titular. Avenida 26 y Boyeros. Plaza. Ciudad de La Habana. Teléfono: 8812413

⁴Especialista Segundo Grado en Nefrología. Profesor e Investigador Auxiliar. Jefe del Programa Enfermedad Renal, Diálisis y Trasplante Renal. Calle 0 núm. 305 apto. 6 entre 3ra y 5ta Avenida. Playa. Ciudad de La Habana Teléfono: 881-0908. insnef@infomed.sld.cu

⁵Alumno Ayudante del ISCM. Facultad Victoria de Girón. Animas núm.512 entre Oquendo y Soledad. Centro Habana. Ciudad de La Habana.

RESUMEN

Un número creciente de pacientes están retornando a diálisis después del fallo del trasplante renal. Tras su fracaso, estos pacientes presentan elevada morbimortalidad, sobre la cual influyen diversos factores. No está claro si la mortalidad aumenta entre estos pacientes en relación con aquellos en lista de espera que no han recibido un trasplante renal. Se describe la morbimortalidad y los factores que influyen sobre ella en pacientes de regreso a hemodiálisis tras el

fracaso del injerto renal. Los pacientes trasplantados vuelven a diálisis en un porcentaje progresivamente creciente en relación con el mayor número de trasplantes que se realizan. Así, en los Estados Unidos, hasta un cuarto de los pacientes que ingresan en diálisis o en lista de espera han recibido un trasplante previo. La cuestión que se plantea es la de si la morbimortalidad es mayor después del fracaso del injerto que la de los pacientes que nunca han sido trasplantados. Las principales causas se relacionan con la enfermedad cardiovascular y los factores que a ello se vinculan son: causa de la pérdida del injerto, estado nutricional, inmunosupresión recibida, tiempo de permanencia en trasplante, precocidad con que haya comenzado el tratamiento sustitutivo, anemia, presencia de enfermedades infecciosas y oncoproliferativas, acceso vascular disponible, entre otros. En resumen se conoce el mal pronóstico después de la vuelta a diálisis, la morbimortalidad y sus factores de riesgo en relación con la mortalidad entre los pacientes que esperan un trasplante renal nos permitirá intervenir para reducirlos y mejorar su expectativa de vida.

Palabras clave: Hemodiálisis tras fracaso del trasplante renal, morbi-mortalidad, factores de riesgo.

ABSTRACT

An increasing number of patients are returning to dialysis after kidney transplant failure. After their failure, these patients have high morbidity and mortality, on which various influencing factors. It is unclear whether the increased mortality among these patients compared with those on the waiting list who have not received a kidney transplant. To describe the morbidity and the factors that influence it back in haemodialysis patients after kidney graft failure. Transplant patients return to dialysis in a progressively increasing rate in relation to the largest number of transplants performed. Thus, in the United States, one quarter of patients admitted to dialysis or on the waiting list have received a renal transplant. The question that arises is whether the morbidity and mortality is higher after graft failure than patients who never have been transplanted. The main causes are related to cardiovascular disease and the factors that are linked to it are due to graft loss, nutritional status, immunosuppression received, time spent in transplant rate at which replacement therapy has begun, anemia, presence of oncoproliferativas infectious diseases, vascular access is available, among others. To the poor prognosis after return to dialysis, morbidity and mortality and its risk factors in relation to mortality among patients awaiting kidney transplantation will allow us to intervene to reduce them and improve their life expectancy.

Key words: Hemodialysis after renal transplant failure, morbidity and mortality factors.

DESARROLLO

Uno de los principales retos a los que se enfrenta actualmente la Nefrología es al número creciente de pacientes que desarrollan enfermedad renal terminal, los

cuales durante años tienen un deterioro crónico de la función renal antes de requerir un tratamiento sustitutivo. El desarrollo de estos tratamientos en sus distintas variantes: hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) y trasplante renal (TR) ha logrado rescatar de la muerte a un gran número de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).¹

De acuerdo con el reporte del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos, en el 2003 la población prevalente en diálisis de ese país alcanzó aproximadamente los 325 000 pacientes, 3,8% más alta que en 2002, con un incremento proyectado de 660 000 para el año 2010. En Cuba, se observa un crecimiento sostenido de los enfermos prevalentes en métodos dialíticos, con una tasa en 2002: 119 pmp; 2003: 134pmp; 2004: 149 pmp, lo que significó un incremento anual de 10,3%, 11,2% y 11,1% respectivamente.²⁻⁵

Se hace, pues, necesario un desarrollo proporcional e interdependencia recíproca entre los Programas de Diálisis y Trasplante Renal, existiendo una obligada correspondencia entre ambos programas, mientras mayor sea el desarrollo de los Sistemas de Diálisis existirá una relación recíproca con el grado de desarrollo del Sistema de Trasplante renal y viceversa. Dada la interdependencia entre la diálisis y el trasplante renal, la falta de correspondencia, afectará indefectiblemente a ambos.

De un programa de diálisis de escaso desarrollo cuanti-cualitativo no puede esperarse un programa de trasplante exitoso. Lo contrario también es verdadero, un programa de trasplante hipodesarrollado y de resultados bajos repercutirá sobre los programas de diálisis negativamente. Los Trasplantes renales fracasados retornarán a diálisis, si no fallecen antes, y los recargarán cuantitativa y cualitativamente y además generalmente lo harán en peores condiciones clínicas y humorales que tenían pretrasplante, expresándose significativamente los factores de riesgo de morbimortalidad e influyendo negativamente en la supervivencia. En otras palabras: Los programas de diálisis crecerán como bolas de nieve y se tornarán cada vez menos eficientes y costeables. Haremos un esbozo del comportamiento de los factores de riesgo y las complicaciones presentes en el paciente trasplantado, presentes durante todo su decursar por trasplante y que las incorpora a los métodos de suplencia, una vez que retorna a los mismos, cuyo comportamiento difiere de la población que no ha recibido un trasplante. 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 funcionante. 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. Existen una serie de factores de riesgo identificados para desarrollar la NCI: mala compatibilidad HLA entre donante y receptor (aunque no está claro si este efecto es o no independiente de 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).²⁻³⁻⁶

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 años de trasplante por muerte de receptores añosos con injerto funcionante que procedía de donantes más jóvenes. La principal causa de estas muertes es la cardiovascular, en general su incidencia en los trasplantados es más del doble que en la población. Las infecciones y las neoplasias son también causas importantes de mortalidad en estos pacientes inmunodeprimidos y suponen en torno a 17 y 10 % de las muertes respectivamente.⁴⁻⁶

La enfermedad cardiovascular (CV) es la primera causa de mortalidad en los países desarrollados y empieza a serlo también en los que están en vías de desarrollo. Aunque la mortalidad CV global ha disminuido en las últimas décadas, principalmente a expensas de la reducción de la incidencia de accidente vascular cerebral (AVC), la de origen coronario persiste prácticamente igual, y aumenta progresivamente la prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).⁴⁻⁵⁻⁶

La ECV es responsable de casi la mitad de las muertes en España, por lo que es muy importante el conocimiento de los principales Factores de riesgo Cardiovascular (FRCV).⁷ El Riesgo Cardiovascular (RCV) viene definido por la probabilidad de padecer un evento cardiovascular en un determinado período de tiempo que habitualmente se establece en 10 años; para calcularlo existen métodos cuantitativos (probabilidad numérica) y cualitativos (estratificación en grupos de riesgo).

Los FRCV se dividen en tres grupos: factores mayores, factores menores y los de reciente denominación.⁸⁻⁹

Los factores mayores, clásicos, principales o independientes están constituidos por edad, hipertensión arterial (HTA), *diabetes mellitus* (DM), aumento de colesterol total (CT), aumento de LDL-colesterol, disminución de HDL-colesterol y tabaco. Los FRCV mayores que son los que se han valorado en los estudios de Framingham se correlacionaron de modo independiente con todas las formas de enfermedad arteriosclerótica (fundamentalmente cardiopatía isquémica) y podrían explicar hasta 90% del riesgo CV.

Los factores menores o predisponentes son obesidad, obesidad abdominal, inactividad física, nutrición inadecuada, historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (<55 años en hombres y < 65 años en mujeres), sexo masculino y resistencia a la insulina.

Los factores de reciente denominación o condicionales son triglicéridos, partículas pequeñas de LDL, Lp (A), homocisteína, fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y proteína C reactiva (PCR).

Aspectos generales de riesgo cardiovascular en trasplante renal

En los últimos tiempos, estamos asistiendo a una mejoría de la supervivencia del injerto renal a largo plazo, sobre todo, por la disminución de la incidencia de rechazo agudo y por la profilaxis antiinfecciosa implantada. Todo ello ha conducido a una disminución de la pérdida de injertos por nefropatía crónica del trasplante (NCT) o por muerte debida a infecciones oportunistas, pero en cambio ha ido aumentando progresivamente la incidencia de complicaciones CV. Este aumento de enfermedad CV en trasplante puede deberse a tres motivos: cambios epidemiológicos y demográficos, disminución de la mortalidad en el post-

trasplante renal (TR) inmediato (menos mortalidad infecciosa oportunista y por hemorragia digestiva alta al utilizar menos esteroides y administrar inhibidores de la bomba de protones) y aumento de prevalencia de los FRCV. Los cambios epidemiológicos y demográficos acaecidos últimamente son el aumento de prevalencia de HTA y DM en diálisis, el aumento de la edad del receptor, el aumento de la edad del donante, el cambio en la causa de muerte más frecuente del donante que ya no es el traumatismo craneo-encefálico, y el aumento de trasplantes (actualmente representan 15-20% de los trasplantes).⁸⁻⁹

Aunque la mortalidad cardiovascular anual en trasplante renal es superior a la de la población general (0.55% vs. 0.21%), es menor que la de los pacientes que permanecen en lista de espera y sensiblemente inferior a la de los pacientes en diálisis (alrededor de 9-10%) No hay que olvidar que aparte de los FRCV descritos en la población general existen otros específicos del paciente con nefropatía (anemia, función renal, calcificaciones vasculares por hiperparatiroidismo, función renal, proteinuria, etcétera) que cada vez tienen mayor peso específico.

Aspectos pretrasplante renal

La enfermedad CV pre-TR va a tener un impacto muy importante en el desarrollo de problemas CV post-TR. La prevalencia de enfermedad CV en diálisis es alta por la alta prevalencia de HTA, DM, HVI y cardiopatía isquémica; la prevalencia de HVI, llega a ser en algunas series hasta de 80%. Un estudio practicado en 46 000 pacientes en lista de espera de los que se trasplantaron alrededor de 50%, demostró que el riesgo relativo de muerte era mayor en los que permanecían en diálisis respecto a los que se iban transplantando a partir del primer año.⁹⁻¹⁰

Hipertensión arterial

La definición de HTA formulada por el séptimo Informe de la Joint National Committee para el tratamiento de la HTA y por el Informe de la Organización Mundial de la Salud, son vigentes en el paciente transplantado renal. Hablamos de HTA cuando la presión arterial clínica es mayor de 140/90, cuando la presión arterial ambulatoria es superior a 135/85, o cuando el MAPA supera de media 135/85 o bien cuando hay tratamiento antihipertensivo. Los objetivos de control para el paciente transplantado podemos también extrapolarlos de estos mismos dos documentos y establecerlos como mínimo en 130/85. Si hubiera proteinuria los niveles deberían ser menores de 125/75.¹¹⁻¹²

La HTA en TR se asocia a aumento de riesgo de padecer enfermedad CV, aumento de cardiopatía isquémica, aumento de HVI, aumento de muerte, aumento de nefropatía crónica del trasplante (NCT) y está implicada en la supervivencia a largo plazo del injerto renal.¹³⁻¹⁴

Diabetes mellitus

En 1998, la Asociación Americana de Diabetes estableció la definición y tipos de diabetes, que siguen vigentes en la actualidad. Los objetivos de control europeos los fijó el European Diabetes Policy Group en 1999 a partir de múltiples estudios de intervención practicados como el DCCT o el UKPDS.¹⁶

La prevalencia de *Diabetes mellitus* post-trasplante (PTDM) siempre se ha considerado de 10% con la definición antigua de la misma, pero cuando se aplican a los estudios los nuevos criterios, esta prevalencia aumenta hasta 16-24% en la población norteamericana. Los factores asociados son: edad, historia familiar de DM, intolerancia a la glucosa pre-TR, raza negra, sobrepeso y obesidad,

determinados antígenos HLA (A28, A30, B18, DR4), anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y la inmunosupresión utilizada.¹⁶

Otros factores de riesgo cardiovascular (homocisteína-microinflamación-función renal)

La homocisteinemia se ha correlacionado con mortalidad coronaria en población general. Los ensayos clínicos que se han practicado en población general han mostrado discrepancias entre ellos. No obstante, últimamente incluso hay autores que han encontrado una disminución de las reestenosis con fólico, B₆ y B₁₂ después de realizar una angioplastia. Un estudio de metanálisis estima que 10% del riesgo de enfermedad coronaria de la población general es atribuible al aumento de homocisteína. La homocisteína se reduce en alrededor de 14% después de realizar un TR. Esta disminución parece inferior a la esperada por la mejoría de función renal. Esto podría estar en relación con la función renal alcanzada o a la concentración de folato.¹⁷

Dislipemia

Los grandes estudios poblacionales (Framingham, MRFIT, etcétera) han demostrado que existe una asociación significativa entre el aumento de colesterol total y la aparición de enfermedad CV, cosa que no se ha demostrado con el aumento aislado de triglicéridos (TG). Asimismo, al disminuir el CT disminuye la muerte CV tanto en prevención primaria como en secundaria, los resultados discrepantes en cuanto a los TG se deben a que se asocian mucho a disminución de HDL-colesterol y a su vida media corta (alrededor de 1 hora), en comparación con la HDL que tiene una vida media de días y por lo tanto niveles en plasma mucho más estables¹⁴⁻¹⁵

Tabaco

En la población general, los fumadores tienen un riesgo relativo de padecer cardiopatía isquémica 2.5 veces superior a los no fumadores. También tienen más riesgo de sufrir AVC y vasculopatía periférica. El tabaco en TR aumenta la incidencia de enfermedad cardiovascular y probablemente favorece la progresión de NCT. No se sabe si la función renal mejora al dejar de fumar.¹⁴

Factores de riesgo de supervivencia pretrasplantes

Tiempo prolongado en lista de espera de TR: es un factor potente e independiente, así como potencialmente modificable poniendo a los pacientes en lista de espera antes de su inclusión en diálisis, alta incompatibilidad HLA entre donante y receptor, origen del donante: Resultados muy superiores en la donación de vivo frente a la de cadáver. Donantes a corazón parado, donantes marginales o con criterios expandidos más de 60 años de edad, historia de hta o ictus cerebral como causa de muerte, creatinina superior a 1,5 mg /dl e historia de *diabetes mellitus*. Tiempo de isquemia fría prolongado, receptores sensibilizados con anticuerpos anti- HLA pretrasplante.¹³⁻¹⁴

Factores postrasplantes

Episodios de rechazo agudo (RA) como principal factor de riesgo de desarrollar; neuropatía crónica del injerto (NCI) (número, intensidad, grado de respuesta al tratamiento, momento de aparición), unción retardada del injerto al alta del hospital, a los 6 meses y al año del TR. Este es además un importante factor de riesgo de mortalidad cardiovascular independiente de los factores de riesgo tradicionalmente conocidos. Otros factores a tener en cuenta son: raza del

receptor, presencia de HTA mal controlada y tipo de tratamiento inmunosupresor.⁸⁻¹⁰⁻¹³

Atendiendo a la causa de la IRC, la *diabetes mellitus* y algunas glomerulonefritis como la segmentaria y focal y la membranoproliferativa tipo I son factores de riesgo en la supervivencia del paciente y el injerto. Todos ellos repercuten negativamente en la morbimortalidad del tratamiento de suplencia a su retorno.¹³

Como hemos visto, en esta revisión el paciente que ha recibido un trasplante renal durante su andar evolutivo sufre una serie de complicaciones inmunológicas y no inmunológicas, pero además está expuesto a muchos factores de riesgo que hace que su expectativa de vida en muchos casos sea corta y aumente la morbimortalidad, algunos fallecen fundamentalmente por eventos cardiocerebrovasculares.

Los pacientes que logran sobrevivir, pero con deterioro de la función renal, los cuales son cada vez más numerosos, constituyendo un porcentaje importante hoy día de pacientes incidentes en métodos de suplencia, provocan un impacto importante sobre la morbimortalidad en diálisis y ello depende de algunos factores, como: causa de la pérdida del injerto, presencia de enfermedad cardiovascular, estado nutricional, inmunosupresión recibida, tiempo de permanencia en TR. Precocidad con que haya comenzado tratamiento sustitutivo (Diálisis, Nuevos TR), tratamiento de la anemia y nivel óptimo de cifras de Hb y Hematocrito, presencia de enfermedades infecciosas fundamentalmente víricas (hepatitis víricas, Epstein Bar, citomegalovirus, etcétera), enfermedades oncoproliferativas, preparación temprana, desde los primeros momentos de la pérdida de la función renal para reiniciar tratamiento depurador (preparación del acceso vascular de no tenerlo).¹³

Hemos analizado cómo la preparación del paciente con IRC desde sus primeros inicios y su adecuado seguimiento en diálisis tratando de disminuir los factores de riesgo de morbimortalidad en diálisis logra una buena supervivencia en los programas de trasplante renal y viceversa la influencia que tiene sobre la morbimortalidad en tratamiento depurador aquellos pacientes que retornan a programas de diálisis y TR (Segundos y terceros TR).

CONCLUSIONES

Conocer el mal pronóstico después de la vuelta a diálisis, la morbimortalidad y sus factores de riesgo en relación con la mortalidad entre los pacientes que esperan un trasplante renal nos permitirá intervenir para reducirlos y mejorar su expectativa de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez-Oliva JF, Herrera R, Almaguer M. *et al.* Estado actual del tratamiento renal sustitutivo en Cuba. *Nefrología*. 25(6): 721-22;2005.
2. 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*. 341: 1725-1730; 1999.

3. 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.* 50:235-42;1996.
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.* 3:1010-1016;2006.
5. USRDS. Atlas of ESRD in the United States. *Am J Kidney Dis.* 4:S117 S134;2004.
6. 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.* 4: 1289-1295;2004.
7. 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.* 4: 378-383;2004.
8. Rao Ps. *et al.* Survival on dialysis post- kidney transplant failure results from the Scientific Registry of transplant Recipients: *Am J. Kidney Dis.* 49:294-300;2007.
9. Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int.* 68: 1-13;2005.
10. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi B. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med.* 346: 580_90;2002.
11. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* 289: 2560-2571;2003.
12. OMS. Hipertensión arterial. Informaciones de un comité de expertos de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1999, p.7-61. (Serie Informes Técnicos).
13. AO, Hanson JA, Wolfe RA, *et al.* Long term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int.* 57: 307-311;2000.
14. Campistol JM. Cardiovascular risk in renal transplanted patient. *Nefrología.* 22 (suppl 1): 75-79;2002.
15. Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation.* 70: SS41-SS45;2000.
16. European Diabetes Policy Group 1998-1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine.* 16: 716-730;1999.
17. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, *et al.* Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 337: 230-236;1997.