

XI DIALISIS Y TRASPLANTE

DRA. NINA E. TOLKOFF-RUBIN

Hemodiálisis

PRINCIPIOS DE LA HEMODIALISIS

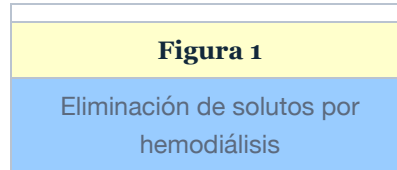
Cuando los riñones con deterioro funcional ya no pueden excretar de manera adecuada los productos de desecho, regular al equilibrio ácido-base y mantener la homeostasis del sodio y del agua, se deberá iniciar la diálisis. Los principales objetivos de la diálisis son regular la concentración de solutos de la sangre y eliminar el exceso de líquido. Los métodos para llevar a cabo el tratamiento sustitutivo de la función renal incluyen la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Deben utilizarse otros métodos para sustituir las funciones endócrinas del riñón.

Remoción de solutos

En la hemodiálisis, la remoción de solutos ocurre sobre todo por difusión, que es el movimiento de solutos (v.gr., urea o potasio) del compartimiento de la sangre hacia el compartimiento del dializado a través de una membrana semipermeable. La depuración de un determinado soluto depende de una serie de factores:^{1,2}

- 1.El área de superficie de la membrana: el flujo neto de un soluto aumenta a medida que se incrementa el área de superficie de la membrana.
- 2.La permeabilidad de la membrana para el soluto: la permeabilidad depende de las características específicas de la membrana.
- 3.El gradiente de concentración entre la sangre y el dializado: cuando el gradiente de concentración es mayor, la difusión será más rápida.
- 4.Las velocidades del flujo sanguíneo y del dializado: normalmente la sangre y el dializado circulan en direcciones opuestas (flujo de contracorriente) para mantener el máximo gradiente para la difusión a través de la membrana de diálisis.
- 5.El tamaño de las moléculas: la depuración es mayor para las moléculas más pequeñas y menor para las

moléculas más grandes [ver figura 1].



El movimiento de los solutos a través de la membrana también puede ocurrir por ultrafiltración [ver adelante, Eliminación de líquido].² Cuando el agua del plasma pasa a través de la membrana de diálisis, hay un movimiento considerable de solutos junto con el agua. Este proceso, denominado transferencia de masa por convección, ocurre debido a que las fuerzas de fricción entre el solvente y el soluto, denominado arrastrador del solvente, impulsan a las moléculas del soluto a través de la membrana a medida que el agua la atraviesa. En este proceso, la eliminación del soluto no depende de los gradientes de concentración entre la sangre y el dializado.

Aunque la transferencia convectiva de los solutos es mínima durante la hemodiálisis convencional, este mecanismo desempeña una función más importante en los nuevos dializadores de flujo alto y muy permeables que tienen velocidades elevadas de ultrafiltración.²

Eliminación de líquido

La eliminación de líquido en la hemodiálisis ocurre al aplicar un gradiente de presión hidrostática a través de la membrana de diálisis. En un proceso denominado ultrafiltración, el líquido se mueve a través de la membrana del lado de presión alta al de presión baja. El líquido extracelular excesivo puede extraerse al aplicar presión positiva al compartimiento de la sangre o presión negativa al compartimiento del dializado. La suma de estas dos presiones se denomina presión transmembrana. Uno de los principales determinantes de la velocidad de ultrafiltración es el coeficiente de ultrafiltración del dializador. Este coeficiente indica la cantidad de agua que puede extraerse de la sangre durante un periodo determinado a una presión transmembrana específica.

Hasta hace poco, el médico determinaba la presión transmembrana requerida para lograr una pérdida de peso específica durante la sesión de hemodiálisis al decidir el coeficiente de ultrafiltración específico del dializador disponible. Los nuevos sistemas para el control de la ultrafiltración de las máquinas actuales de diálisis pueden ser programadas para una pérdida de peso deseada; la máquina de diálisis ajustará de manera continua la presión transmembrana a través de la membrana de diálisis, de acuerdo a la velocidad del flujo sanguíneo y a las presiones del dializado, para extraer el volumen adecuado.

La diálisis y la ultrafiltración suelen proseguir al mismo tiempo. Sin embargo, se ha observado que la separación de la ultrafiltración de la diálisis (i.e., ultrafiltración y diálisis secuencial) permite una extracción de líquido más rápida y eficaz.³ Este proceso es mejor tolerado por los pacientes, causando

menos hipotensión, dolor abdominal, náusea y vómito. Parece que durante la ultrafiltración aislada, a pesar de la disminución del gasto cardiaco y del volumen latido, aumenta la resistencia vascular sistémica; por consiguiente la presión arterial permanece estable. Por el contrario, cuando se efectúa una ultrafiltración intensa durante la diálisis de difusión, la disminución del gasto cardiaco y del volumen latido suele acompañarse de reducción en la resistencia vascular sistémica y en la presión arterial.³

Acceso vascular

Uno de los obstáculos iniciales para el uso generalizado de la diálisis a largo plazo fue la dificultad para lograr acceso repetido a la circulación. Actualmente, la colocación percutánea de catéteres de doble luz en las venas femoral, yugular interna o subclavia mediante la técnica de Seldinger modificada es el procedimiento de elección para el acceso vascular temporal en pacientes con insuficiencia renal crónica o aguda que requieren hemodiálisis.⁴ Con estos catéteres se tiene acceso inmediato, repetido y adecuado a la circulación y por lo general se obtiene un flujo sanguíneo mayor de 200 ml/min. Las complicaciones potenciales de la colocación de catéteres por vía subclavia incluyen neumotórax, hemorragia, laceración arterial, lesión del nervio braquial, estenosis de la vena subclavia y sepsis por el catéter.⁴

Uno de los principales adelantos en el acceso vascular en pacientes con insuficiencia renal crónica se logró con el desarrollo de la fístula arteriovenosa (AV) en 1966 por Brescia y Cimino.⁵ Esta técnica consiste en la anastomosis quirúrgica de la arteria radial y la vena cefálica en el tejido subcutáneo, con la arterialización subsecuente de las venas superficiales del antebrazo. En vista de que la fístula AV por lo general requiere de tiempo para "madurar", es decir, para que el calibre de los vasos aumente lo suficiente y permita el flujo sanguíneo adecuado, este acceso no puede utilizarse de inmediato, y debe efectuarse por lo menos ocho semanas antes de que se requiera. Por lo tanto, el acceso vascular debe crearse en el momento en que la concentración sérica de creatinina llegue a 8 mg/dl. En vista de que la fístula es interna, existe menor riesgo de traumatismos, hemorragia e infecciones. Aunque la fístula continúa siendo el mejor método de acceso vascular en pacientes en hemodiálisis a largo plazo,⁶ puede ser necesario el uso de injertos protésicos para el acceso vascular en pacientes con fístulas no funcionales y en ancianos o en diabéticos con vasos sanguíneos de pequeño calibre.⁴

Hemodializadores

Las máquinas modernas de diálisis están compuestas del dializador (i.e., la membrana de diálisis), la bomba que regula la velocidad del flujo sanguíneo y el sistema de suministro de la solución de diálisis. Además, existe una serie de monitores de seguridad que determinan de manera continua las presiones arterial y venosa, la conducción de la solución de diálisis y la temperatura del agua. Estos monitores también detectan fugas de sangre o aire dentro del circuito extracorpóreo [ver figura 2].

Figura 2
Equipo de hemodiálisis

El dializador de fibra hueca es el que se utiliza con mayor frecuencia. Está formado de miles de tubos capilares paralelos. La sangre circula a través de los tubos y el dializado alrededor de ellos. Las ventajas de este dializador incluyen el pequeño volumen de carga, el bajo índice de fugas, la predecibilidad de la depuración y de la ultrafiltración, la facilidad para volver a utilizarlo, la eficacia y el bajo costo.¹

La membrana del dializador es el componente principal del sistema de diálisis. Existen tres aspectos que deben tomarse en cuenta al evaluar las membranas de diálisis: el funcionamiento (permeabilidad), la biocompatibilidad y el precio.^{3,7} Las membranas de diálisis convencionales están elaboradas de cuprofano o acetato de celulosa. Con estas membranas la depuración de moléculas pequeñas es excelente, pero la depuración de moléculas medianas resulta deficiente. Está bien establecido que la membrana de cuprofano y otras membranas de celulosa regenerada activan la vía alterna del complemento. Cuando se utilizan de nuevo las membranas de celulosa, al parecer disminuyen las manifestaciones producidas por el primer uso y aumenta la biocompatibilidad.⁸ También se ha demostrado que las membranas de cuprofano pueden estimular la producción de interleucina-1 (IL-1), de manera directa al activar a los monocitos adherentes o en forma indirecta por medio de la activación del complemento, con liberación de C5a.^{9,10} Se considera que las interleucinas pueden ser responsables de varias manifestaciones agudas y crónicas observadas en pacientes dializados con membranas de celulosa regenerada (v. gr., hipotensión y acumulación de β_2 -microglobulina).¹¹

En la actualidad existen nuevas membranas sintéticas hechas de policarbonato, poliacrilonitrilo (PAN) y polimetil metacrilato. Estas membranas no solo tienen una capacidad de depuración elevada de moléculas grandes e índices de ultrafiltración más altos, sino también tienen menor probabilidad de producir activación del complemento y sus consecuencias. Sin embargo, recientemente se han reportado reacciones anafilactoides cuando pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son dializados con membranas de PAN. Parece ser que la carga negativa de superficie de estas membranas es capaz de generar bradicinina a través de la activación de la vía de la calicreína. Normalmente la ECA es la responsable de degradar la bradicinina y la presencia de inhibidores de la misma permite concentraciones aún mayores de bradicinina, que pueden causar hipotensión y broncoconstricción.³

Varios estudios aleatorios, prospectivos y controlados sugieren que el tipo de membrana de diálisis puede ser importante para determinar la morbilidad y mortalidad de los pacientes en hemodiálisis con insuficiencia renal aguda.^{10,12} Los pacientes dializados con membranas de bajo flujo biocompatibles tienen una mejoría significativa en la supervivencia y recuperación de la función renal en comparación con los pacientes con severidad de la enfermedad semejante según la calificación de la Evaluación de la Fisiología Aguda y Salud Crónica II (APACHE II, por sus siglas en inglés, n. del t.), que son dializados

con membranas de cuprofano biocompatibles.^{10,11} Las diferencias parecen ser especialmente importantes en pacientes no oligúricos al inicio de la diálisis.¹¹ En un estudio, los pacientes dializados con membranas de cuprofano requirieron más sesiones de diálisis y tuvieron una tasa menor de supervivencia que los pacientes dializados con una membrana biocompatible de PAN de alto flujo (tasa de supervivencia de 38 contra 65 por ciento, respectivamente), con una mayor proporción de pacientes que fallecieron por sepsis al usar membranas de cuprofano (71 contra 40 por ciento).¹²

Anticoagulación

Las membranas de diálisis convencionales activan no solo la cascada del complemento sino también el mecanismo de coagulación. Es necesaria la anticoagulación para impedir la coagulación de la sangre dentro del sistema dializador. En la hemodiálisis a largo plazo, por lo general se efectúa anticoagulación sistémica con heparina por medio de bolos repetidos o infusión continua, junto con la medición del tiempo de tromboplastina parcial en sangre total o del tiempo de coagulación activado (TCA).^{12,13} Se han elaborado varios protocolos¹⁴⁻¹⁷ para disminuir el riesgo de anticoagulación sistémica en pacientes con un riesgo alto y que requieren hemodiálisis, como aquéllos con pericarditis o hemorragia del tubo digestivo o los pacientes en el posoperatorio, que tienen un riesgo alto de presentar hemorragia.

Se han publicado protocolos en los que se utiliza la anticoagulación con citrato.^{13,18} En un procedimiento, la sangre se anticoagula en el circuito extracorpóreo disminuyendo la concentración de calcio ionizado. Este protocolo requiere de la infusión de citrato de sodio (que forma complejos con el calcio indispensable para la coagulación) en la línea arterial y emplea un dializado libre de calcio. El sistema requiere también la infusión de cloruro de calcio en la línea venosa distal al dializador para mantener la concentración sérica de calcio. El procedimiento puede realizarse con flujos bajos, pero requiere dos infusiones (una de citrato y otra de calcio) y debe vigilarse la concentración sérica de calcio en forma estrecha.^{13,18}

Soluciones de diálisis

La solución de diálisis consiste en una solución balanceada de sales con un amortiguador apropiado. En la actualidad la mayor parte de los equipos de diálisis utilizan concentrados que están diluidos, en proporción de 1:34, con agua que es purificada mediante ósmosis inversa para eliminar los oligoelementos potencialmente peligrosos, como el aluminio, el cobre y el fluoruro. La concentración de sodio del dializado por lo general varía de 135 a 150 mEq/L. Pueden utilizarse concentraciones de sodio más altas en el dializado para contrarrestar la hipotensión arterial, los calambres musculares, la náusea, los vómitos y la cefalea que se observan a menudo con el desplazamiento rápido de líquido.¹⁸ La concentración alta de sodio parece aumentar la tolerancia a la diálisis al evitar la disminución súbita y notable en la osmolalidad sérica.¹⁸

La concentración ordinaria de potasio en la solución de diálisis es de 2.0 mEq/L, aunque puede ser modificada para ajustarse a los requerimientos del paciente. En vista de que la extracción rápida de

potasio puede producir arritmias, es necesaria la vigilancia electrocardiográfica estricta, sobre todo cuando el paciente recibe digitálicos.

A la solución de diálisis se agrega un amortiguador, acetato o bicarbonato, para corregir la acidosis metabólica producida por la uremia.

El acetato es metabolizado en el organismo a través del ciclo de Krebs, produciéndose bicarbonato. Esta reacción se lleva a cabo sobre todo en el hígado y en el músculo. Aunque los individuos sanos pueden metabolizar cantidades considerables de acetato (cerca de 300 mEq/hr), a menudo el flujo de acetato puede superar en gran medida esta capacidad durante la hemodiálisis.¹⁹ En forma simultánea, el acetato se acumulará en la sangre y el bicarbonato se eliminará en la solución de diálisis. Este proceso ocurre en pacientes dializados con un flujo sanguíneo alto y flujo de diálisis elevado, y resulta importante sobre todo en pacientes graves con sepsis, acidosis láctica, diabetes mellitus o insuficiencia hepática. En estos trastornos las vías metabólicas normales están alteradas de manera notable y la cantidad de acetato en la solución de diálisis supera la capacidad del organismo para utilizarlo.³ Como resultado, los pacientes desarrollan intolerancia al acetato, que se manifiesta por exacerbación de la acidosis metabólica, náusea, vómito, calambres, cefalea e inestabilidad hemodinámica importante.²⁰⁻²⁵ La inestabilidad puede ser causada por los efectos vasodilatador y depresor del miocardio del acetato; por lo tanto, las concentraciones elevadas de acetato pueden ser mal toleradas en pacientes con deterioro de la función cardíaca.^{1,3}

Las soluciones de diálisis que contienen acetato pueden contribuir a la hipoxemia por diálisis. La tensión de oxígeno (PO_2) puede descender en 15 a 30 mm Hg durante la hemodiálisis.²⁶ Aunque esta disminución no es importante en pacientes estables hemodializados a largo plazo, puede ser de crucial importancia en individuos con enfermedad pulmonar o coronaria de fondo, en los que esta disminución en la PO_2 puede precipitar la necesidad de intubación.

Dos factores contribuyen al desarrollo de hipoxemia relacionada con la diálisis: la membrana y la solución de diálisis.³ Como se describió anteriormente, la membrana de diálisis activa la cascada del complemento, que produce agregación de leucocitos, secuestro de émbolos de leucocitos en los pulmones e hipoxia. Este fenómeno, que por lo general aparece en término de 15 minutos después de comenzar la diálisis, es mucho más frecuente con las membranas sintéticas y parece disminuir al reutilizar el dializador.⁷

Cuando se utiliza en la hemodiálisis la solución con acetato, la sangre que fluye a través del dializador transfiere CO_2 hacia la solución de diálisis, lo que ocasiona hipocapnia. Esta disminución produce hipoventilación para mantener normal la PCO_2 de la sangre, exacerbando de esta manera la hipoxemia.³ Por el contrario, la PCO_2 permanece constante con la solución de bicarbonato, en la cual existe una producción continua de CO_2 .²⁶

Por lo tanto, en algunos pacientes específicos se prefiere la diálisis con bicarbonato. Las soluciones con bicarbonato son más eficaces que las soluciones que contienen acetato en la corrección de la acidosis metabólica en pacientes graves y en individuos en los que se utilizan dializadores de permeabilidad alta; además, puede lograrse una mejor estabilidad hemodinámica con la diálisis con bicarbonato, en vista de que permite velocidades de ultrafiltración mayores.²⁶ El riesgo de hipoxemia producida por diálisis también disminuye con las soluciones de bicarbonato. Los estudios doble ciego^{24,25} muestran que, en pacientes hemodializados a largo plazo y en pacientes con padecimientos agudos, la hemodiálisis con soluciones que contienen bicarbonato se relaciona con disminución en la frecuencia de los síntomas asociados, como náusea, vómito, cefalea y calambres, en comparación con la diálisis con soluciones que contienen acetato. Además, los resultados de las pruebas de desempeño de actividades son peores después de la diálisis con acetato que con la diálisis con bicarbonato.^{24,25}

INDICACIONES DE HEMODIALISIS

Existen cinco indicaciones principales para realizar la hemodiálisis: uremia, hipercalemia, sobrecarga de volumen, acidosis y pericarditis urémica. Las indicaciones más frecuentes de tratamiento con hemodiálisis son las manifestaciones del síndrome urémico, como náusea, vómito, anorexia, fatiga progresiva o alteraciones en el estado mental (letargo, confusión, convulsiones o coma). Aunque la mayoría de los médicos suele comenzar la diálisis cuando la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) es mayor de 125 mg/dl, es más importante la presencia de síntomas y signos de síndrome urémico que las concentraciones de BUN y creatinina.

La hipercalemia es otra indicación para iniciar la hemodiálisis, sobre todo cuando hay cambios electrocardiográficos, oliguria, hipercatabolismo severo o fracaso del tratamiento conservador. Las medidas conservadoras incluyen la disminución del potasio de la dieta hasta 2 g/día, la administración oral de resinas de intercambio iónico o la administración de glucosa, insulina o bicarbonato a corto plazo.

La hemodiálisis también está indicada en pacientes con sobrecarga de líquidos que no responde a los diuréticos. En pacientes con edema pulmonar o con hipertensión arterial severa dependiente de volumen será necesaria la ultrafiltración de urgencia. La detección de frote pericárdico, que indica la presencia de pericarditis urémica, es otra indicación de diálisis. En los pacientes con acidosis metabólica severa suele ser necesario el tratamiento con hemodiálisis para extraer suficiente cantidad de líquido que permita la administración adicional de bicarbonato de sodio.

También está indicada la hemodiálisis aguda en las intoxicaciones por fármacos de bajo peso molecular e hidrosolubles, como metanol, etilenglicol, carbonato de litio y salicilatos [ver tabla 1].^{1,2,27} Por el contrario, los fármacos liposolubles como glutetimida, metacuolona y barbitúricos son eliminados con mayor eficacia mediante hemoperfusión.²⁷

Tabla 1 Eliminación de toxinas por hemodiálisis y hemoperfusión

<i>Fármaco</i>	<i>Concentración tóxica</i>	<i>Procedimiento</i>	<i>Signos y síntomas</i>
Salicilatos	80 mg/dl	Hemodiálisis	Alcalosis respiratoria persistente y acidosis metabólica con brecha aniónica Toxicidad del SNC
Litio	2.5-3.5 mEq/L	Hemodiálisis	Ataxia, coma, convulsiones Arritmias, hipotensión arterial
Fenobarbital	10 mg/dl	Hemodiálisis o hemoperfusión	Sedación, coma
Metanol	> 50 mg/dl	Hemodiálisis*	Acidosis metabólica con brecha aniónica alta por acúmulo de ácido fórmico Brecha osmolar (31 mOsm por 100 mg/dl de metanol) Alteraciones visuales
Etilenglicol (anticongelante)	50 mg/dl	Hemodiálisis*	Acidosis metabólica con brecha aniónica y brecha osmolar altas Cristales de oxalato en orina
Teofilina	30-40 µg/dl	Hemoperfusión (preferida) o hemodiálisis	Arritmias cardíacas Toxicidad del SNC: convulsiones, agitación psicomotriz, coma

*Procedimiento adicional: infusión de etanol para competir por la alcohol deshidrogenasa, que disminuye el metabolismo del metanol a ácido fórmico y el metabolismo del etilenglicol a ácido oxálico (dosis de impregnación de 6 g/kg; dosis de mantenimiento de 70-140 mg/kg/hr); el agente alternativo es 4-metilpirazol, inhibidor de la alcohol deshidrogenasa (en fase experimental).

COMPLICACIONES DURANTE LA HEMODIALISIS

Desequilibrio dialítico

Los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica que comienzan a ser hemodializados con

concentraciones muy elevadas de BUN tienen riesgo de presentar desequilibrio dialítico.²⁸⁻³¹ Este síndrome se manifiesta por náusea, vómito, contracciones musculares, confusión y, en ocasiones, convulsiones generalizadas.²⁹ Muchos factores contribuyen al desequilibrio dialítico; sin embargo, el aumento súbito en el volumen de agua en el cerebro parece ser el principal mecanismo patológico. Durante la hemodiálisis intensiva, cuando la osmolaridad plasmática y la concentración de urea disminuyen con rapidez, el plasma se vuelve hipotónico en relación con el tejido cerebral, lo que ocasiona edema cerebral.^{29,30}

Además, a pesar de que la diálisis corrige la acidosis metabólica sistémica, se desarrolla acidosis paradójica en el líquido cefalorraquídeo.³¹ Esto ocurre debido a que el CO₂ difunde con mayor rapidez a través de la membrana hematoencefálica que el bicarbonato. Como resultado, el pH del líquido cefalorraquídeo y de las células del cerebro permanece bajo. Esta disminución en el pH parece alterar la unión de algunos cationes intracelulares, lo que ocasiona aumento del gradiente osmótico entre el cerebro y la sangre y edema cerebral subsecuente.^{29,31}

En vista de que el síndrome de desequilibrio dialítico ocurre con mayor frecuencia durante la hemodiálisis intensiva y rápida, la medida más importante es la prevención: las sesiones iniciales de hemodiálisis más lentas, de menor duración pero más frecuentes, con velocidades de flujo sanguíneo menores, evitarán la disminución inicial y rápida de la osmolalidad sérica.²⁹⁻³¹ La incidencia del desequilibrio dialítico también puede reducirse al mínimo por medio del uso de soluciones de diálisis con una concentración alta de sodio y mediante la administración intravenosa de manitol (en dosis de 1 g/kg) durante el transcurso de la diálisis.³² El manitol, que es un agente con actividad osmótica, contrarrestará el efecto de la disminución rápida en la concentración de BUN, manteniendo de esta manera la osmolaridad sérica en un nivel relativamente constante. No existen estudios controlados que demuestren la eficacia de los anticonvulsivantes en la profilaxis del desequilibrio dialítico.

Hipotensión arterial

La hipotensión arterial es la principal complicación de la hemodiálisis en pacientes estables y en individuos con enfermedades agudas.^{3,26,33} La hipotensión arterial es resultado, con mayor frecuencia, de la ultrafiltración y de la disminución del volumen; y se corrige con la infusión de solución salina, con la regulación de la velocidad de ultrafiltración y con el ajuste apropiado del peso del paciente.³⁴ Como se describió anteriormente en los pacientes con inestabilidad hemodinámica, el uso de ultrafiltración aislada sin diálisis permite la eliminación más rápida y eficaz de líquido sin causar hipotensión al mantenerse estable la osmolalidad sérica y la resistencia vascular sistémica.

Aunque la reducción en el volumen del líquido extracelular continúa siendo la causa más común de hipotensión en pacientes dializados, la presión arterial puede disminuir cuando los mecanismos vasoconstrictores del organismo están alterados. Esta alteración puede ser resultado del efecto de los medicamentos antihipertensivos tomados antes de la sesión de diálisis, del efecto de las soluciones de

diálisis que contienen acetato y de la presencia de neuropatía autonómica, sobre todo en diabéticos, que afecta la respuesta de los receptores alfa.^{2,18,26,28} La diálisis elimina a los moduladores noradrenalina y adrenalina, que son indispensables para la respuesta vasoconstrictora.¹⁸ La hipotensión arterial también puede ser parte del síndrome de primer uso que se observa con las membranas de cuprofano o acetato de celulosa.^{3,26}

La hemorragia, la isquemia aguda del miocardio, las arritmias, la sepsis y el derrame pericárdico deben tenerse en cuenta como causa de hipotensión arterial en los pacientes que no responden con rapidez a la reposición de volumen.^{2,18} En cualquier paciente que presente inestabilidad cada vez mayor durante la diálisis, sin causa aparente, deberá realizarse ultrasonografía cardíaca para excluir la presencia de taponamiento cardíaco, que puede ser una complicación aguda que ponga en peligro de vida.

Embolia aérea

Una serie de problemas técnicos pueden complicar el procedimiento de hemodiálisis: el uso de soluciones de diálisis inadecuadas o la temperatura alta producen hemólisis,³⁵⁻³⁷ las soluciones de diálisis contaminadas ocasionan sepsis,^{2,35} y las fugas del sistema provocan hemorragias² o contaminación del agua.³⁸ Sin embargo, la complicación más grave por problemas técnicos son las embolias aéreas, que cuando no se identifican y se tratan de inmediato pueden ocasionar la muerte.^{2,26,35} Los detectores de aire de las máquinas de hemodiálisis disminuyen de manera importante la posibilidad de que el aire dentro del circuito de sangre llegue al paciente. Cuando se detecta aire, un sensor cierra automáticamente la línea venosa e interrumpe el funcionamiento de la bomba de sangre. Sin embargo, a pesar de este mecanismo de seguridad, el uso frecuente de catéteres por vía subclavia en el acceso temporal para la diálisis y la conexión y desconexión repetidas de las líneas para la administración intravenosa de líquidos, pueden introducir una pequeña cantidad de aire en la circulación sanguínea.

Las manifestaciones de una embolia aérea dependen de la posición del paciente.³⁵ Cuando el paciente está sentado en una silla, el aire que entra en la circulación llegará hasta el cerebro a través de la vena yugular. Pueden ocurrir deficiencias neurológicas, convulsiones y pérdida del estado de conciencia. Cuando el paciente está en decúbito, el aire pasará el ventrículo derecho, donde forma microburbujas y puede ocasionar arritmias y deterioro de la función miocárdica. El paciente puede manifestar agitación notable, disnea severa, tos y dolor torácico. A la auscultación puede detectarse un sonido de turbulencia peculiar.^{18,35}

El tratamiento inmediato resulta crucial. El paciente debe colocarse en decúbito lateral izquierdo, con la cabeza y el tórax más abajo que el abdomen, para atrapar el aire en el ventrículo derecho. Además, debe administrarse oxígeno al 100 por ciento a través de una mascarilla o de una cánula endotraqueal.^{26,35}

La prevención tiene la misma importancia. Durante la diálisis no deben utilizarse frascos de vidrio con válvulas; todos los líquidos por vía intravenosa deben administrarse en bolsas colapsables. Siempre debe existir un detector de aire en la línea venosa y la administración de líquidos a través de la máquina de

diálisis debe vigilarse de manera estricta.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Anemia

Patogenia La anemia continúa siendo una de las principales complicaciones a largo plazo en individuos dializados. En la actualidad está comprobado que la producción baja de eritropoyetina es el principal factor que contribuye al desarrollo de anemia en la insuficiencia renal crónica.³⁹⁻⁴¹ Sin embargo, algunos otros factores relacionados con el procedimiento de diálisis pueden contribuir al desarrollo de este padecimiento. La deficiencia de hierro en pacientes dializados puede ser ocasionada por hemorragia del tubo digestivo, toma de muestras de sangre o pérdida de sangre hacia el dializador o en los sitios de fístulas.² También habrá deficiencia de folato en vista de que esta vitamina se pierde durante la diálisis. Debido a que se requiere folato para la eritropoyesis, es necesaria su reposición.

Aunque es rara, la hemólisis relacionada con la diálisis puede contribuir en la disminución del hematócrito. La hemólisis puede ser causada por varios factores, incluyendo la contaminación del suministro de agua por cobre⁴² o cloramina,^{43,44} el uso de soluciones de diálisis con calentamiento excesivo o hipotónicas^{36,37} y la contaminación por formaldehído.⁴⁵

La toxicidad por aluminio, por la contaminación del suministro de agua con aluminio o por el uso de agentes fijadores de fosfato, ha sido relacionada con la anemia microcítica observada en los pacientes dializados a largo plazo con reservas de hierro normales.⁴⁶ Se piensa que el aluminio interfiere con la captación de hierro por los glóbulos rojos, lo que ocasiona deficiencia relativa de hierro intracelular y anemia microcítica.^{39,46} Este trastorno responde al tratamiento quelante con desferroxamina.⁴⁶

Aunque estas alteraciones relacionadas con la diálisis intervienen en la patogenia de la anemia en casos específicos, el principal factor responsable de la anemia hipoproliferativa en los pacientes dializados es la baja producción de eritropoyetina.^{39,47}

Tratamiento Hasta hace poco, el tratamiento de la anemia en los pacientes con enfermedad renal en fase terminal era más bien limitado y dirigido a los padecimientos asociados, como la anemia por deficiencia de hierro o la toxicidad por aluminio, y a la eliminación de las toxinas potenciales de la solución de diálisis.^{39-41,47} En algunos pacientes se administraron andrógenos para aumentar la eritropoyesis.

Las transfusiones han sido el tratamiento principal en los pacientes dializados con anemia sintomática, sobre todo en aquéllos con angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva o síntomas severos de debilidad y fatiga progresiva. Sin embargo, las transfusiones tienen muchas consecuencias potenciales.⁴⁸

La adición más importante y significativa al tratamiento de la anemia en los pacientes dializados a largo

plazo es la eritropoyetina humana recombinante, que fue aprobada en 1989 para uso clínico. Una serie de estudios^{39-41,49-53} indican que la eritropoyetina corrige con eficacia la anemia en los pacientes hemodializados cuando se excluye la presencia de anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de folato, toxicidad por aluminio, infecciones y hemorragia.⁵⁰ El hematocrito aumenta en relación con la dosis; las dosis entre 50 y 150 U/kg parecen ser suficientes para aumentar el hematocrito al nivel normal.⁵⁰ Cuando no hay hemorragias, la necesidad de transfusiones periódicas casi se ha eliminado con la administración de eritropoyetina. Un beneficio adicional en algunos individuos hemodializados ha sido la normalización del tiempo de sangrado.⁵³

Muchos investigadores refieren que los pacientes presentan bienestar progresivo, disminución de la fatiga y mejoría en las funciones neuroconductual, cognoscitiva, sexual, cardiopulmonar y en la calidad de vida, con la administración de eritropoyetina.^{49-52,54-57}

Los pacientes que reciben tratamiento con eritropoyetina requieren grandes cantidades de hierro para satisfacer las demandas de la eritropoyetina activa.⁴⁰ El no proporcionar un suplemento adecuado de hierro a la médula ósea es la causa más común de una respuesta subóptima a la eritropoyetina. Por lo tanto, es indispensable evaluar las reservas de hierro antes de iniciar el tratamiento con eritropoyetina, y deberán vigilarse en forma continua las concentraciones del mismo durante el tratamiento. En los pacientes con reservas bajas de hierro será necesario el tratamiento de reposición con este elemento para cubrir las demandas de la eritropoyesis estimulada⁴¹ [ver figura 3]. Con un nivel de saturación de transferrina por arriba del 20 por ciento o una concentración de ferritina en más de 100 unidades se garantiza un aporte de hierro adecuado en la mayoría de los pacientes.³⁹ (El nivel de saturación de transferrina se define como la capacidad de fijación de hierro sérico/hierro total x 100 por ciento). Además, la eritropoyetina disminuirá con eficacia las concentraciones de hierro en pacientes con sobrecarga de hierro y hemosiderosis.

Figura 3
Administración de eritropoyetina

Se han identificado varios factores que modulan la respuesta a la eritropoyetina, que pueden ser responsables de las diferentes dosis requeridas por los pacientes. Además de la deficiencia de hierro, el hiperparatiroidismo severo y los estados inflamatorios concomitantes (causados por infecciones, incluso de las vías respiratorias superiores, o cirugía) pueden bloquear en forma significativa la respuesta a la eritropoyetina.^{51,52}

Aunque un informe preliminar⁵⁰ indica un posible aumento en las concentraciones prediálisis de creatinina, BUN y postasio en los pacientes tratados con eritropoyetina, los estudios adicionales en los que se utilizaron dializadores convencionales y de flujo alto no demostraron elevaciones importantes.^{58,59}

Los hallazgos en los informes preliminares tal vez reflejan el aumento en la ingestión de proteínas y potasio que es resultado del aumento del apetito y de la sensación de bienestar, más que la disminución de la depuración dialítica.

Una serie de efectos adversos potenciales han sido detectados.⁴⁹⁻⁵² Se ha demostrado con claridad aumento en la presión arterial, que requiere de tratamiento inicial con antihipertensivos o la administración adicional de antihipertensivos hasta en el 30 al 40 por ciento de los pacientes dializados bajo tratamiento con eritropoyetina.^{49-52,60} Esta elevación puede ser causada por el aumento en la resistencia vascular periférica, que es mediado por la vasoconstricción arteriolar activa que ocurre cuando se corrige la vasodilatación dependiente de la anemia.⁶¹ Por otra parte, el aumento de la viscosidad también puede contribuir.⁶² El efecto hipertensivo no necesariamente impide la administración de eritropoyetina a los pacientes dializados. Más bien, se recomienda la administración gradual del medicamento, con la intención de aumentar el hematocrito en uno por ciento a la semana.

Se han observado convulsiones en los pacientes dializados con encefalopatía hipertensiva y en aquéllos que tienen solo hipertensión arterial moderada.⁴⁹⁻⁵² No se han observado convulsiones en pacientes sin uremia tratados con eritropoyetina, como los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se desconoce si las convulsiones están relacionadas con el fármaco o con la uremia primaria y su tratamiento.⁴⁹⁻⁵²

Los estudios iniciales acerca de la eritropoyetina también encontraron un aumento en la incidencia de trombosis en el acceso vascular en asociación con el aumento progresivo del hematocrito.⁵⁰ Aunque este hallazgo no se ha observado en estudios multicéntricos subsecuentes cuando el hematocrito deseado se mantiene por abajo de 35 por ciento,⁵² los requerimientos promedio de heparina por hora han aumentado en algunos pacientes que reciben eritropoyetina y que son sometidos a diálisis convencional o de flujo alto.^{52,63,64} Este hallazgo sugiere que ocurre aumento de la coagulación dentro del dializador en asociación con el uso de eritropoyetina.

Las complicaciones potenciales del tratamiento con eritropoyetina parecen relacionarse en forma directa con el nivel de hematocrito y con la rapidez en que éste aumenta.^{51,52} Por ello, en la actualidad los médicos tienen como meta lograr un hematocrito entre 30 y 33 por ciento, más que entre 35 y 40 por ciento. Además, se ha sugerido que la dosis de eritropoyetina debe ajustarse para evitar que el hematocrito aumente más de cuatro a seis por ciento durante un periodo de dos semanas. Se espera que estas medidas permitan los efectos benéficos del tratamiento con eritropoyetina y disminuyan al máximo los efectos colaterales potenciales de hipertensión y aumento en la viscosidad. Esto último puede causar trombosis vascular y mayor progresión de la aterosclerosis.⁵²

Existen cada vez más evidencias de que la administración de una dosis de eritropoyetina por vía subcutánea que es 30 a 50 por ciento menos que la dosis intravenosa habitual puede lograr el mismo aumento en el hematocrito. Aunque la biodisponibilidad de la eritropoyetina es menor si se administra por vía subcutánea, los niveles en plasma son más duraderos, lo que puede explicar su mayor eficacia.⁵²

Esta observación es de especial importancia porque se han desarrollado estrategias para optimizar el uso de eritropoyetina dentro de los límites establecidos por las políticas de reembolso de Medicare (en los EUA, n. del t.).

Amiloidosis relacionada con la hemodiálisis

Los pacientes hemodializados a largo plazo (durante más de siete años) presentan síndromes musculoesqueléticos característicos, como el síndrome del túnel del carpo, artropatías y fracturas patológicas, que al parecer no son causados por hiperparatiroidismo o acúmulo de aluminio.⁶⁵ Una variedad distinta de amiloide ha sido aislada de los tejidos de estos pacientes. El término amiloidosis relacionada con hemodiálisis se utiliza para describir la diversidad de los hallazgos clínicos.^{65,66}

El amiloide aislado de la sinovia y del hueso de los pacientes dializados se tiñe con rojo Congo, exhibe birrefringencia color manzana bajo la luz polarizada y muestra la configuración de hoja plegada- β en espiral en la cristalografía por rayos X, pero su estructura química es muy diferente de la proteína amiloide de la amiloidosis primaria o secundaria.^{65,66}

En el síndrome de amiloide relacionado con hemodiálisis la subunidad proteica parece ser una beta2-microglobulina.^{65,66} En condiciones normales, esta proteína se encuentra sobre las membranas celulares (excepto en los glóbulos rojos) y constituye la cadena β de la molécula clase I del HLA necesaria para el reconocimiento célula-célula. La β 2-microglobulina es metabolizada y depurada en gran parte por el riñón, y su concentración plasmática está muy elevada en los pacientes en diálisis.⁶⁶

Varios investigadores han observado una relación entre la concentración de β 2-microglobulina y la composición química de la membrana de diálisis.^{65,66} Las concentraciones séricas prediálisis de β 2-microglobulina en pacientes dializados con membranas de cuprofano solo son un poco mayores que las concentraciones en pacientes dializados con membranas de poliacrilonitrilo. Sin embargo, durante una sesión de diálisis, la concentración sérica de β 2-microglobulina disminuye con una membrana sintética, aunque en realidad puede aumentar cuando se utiliza una membrana de cuprofano.^{7,66} Esta membrana puede activar el sistema de complemento, con la producción subsecuente de IL-1, que provoca aumento en la estimulación y la síntesis de β 2-microglobulina.⁹

Toxicidad por aluminio

En condiciones normales, los riñones son la principal vía de excreción de aluminio, que ingresa al organismo por vía oral o parenteral.⁶⁷ En los individuos dializados, en los cuales la excreción renal de aluminio y de otros solutos está afectada, las principales fuentes de aluminio son el agua utilizada para preparar la solución de diálisis y los fijadores de fosfato administrados por vía oral y que contienen aluminio.⁶⁷⁻⁶⁹

La toxicidad del aluminio en los pacientes dializados se manifiesta por encefalopatía por diálisis, osteomalacia resistente a la vitamina D y anemia microcítica.^{67,68}

Encefalopatía por diálisis La encefalopatía por diálisis es un síndrome bien definido. Los pacientes manifiestan cambios sutiles en la personalidad, disminución de la memoria anterógrada y disartria, que al principio ocurren al finalizar la diálisis y eventualmente persisten. Pueden aparecer espasmos mioclónicos en cara, brazos, piernas y tronco. También pueden ocurrir crisis convulsivas mayores, que a menudo producen deterioro progresivo del estado mental y demencia global. El electroencefalograma puede mostrar un patrón característico: descargas episódicas de actividad de espigas de alto voltaje sobre un fondo de actividad de ondas lentas. Al examen microscópico no se ha encontrado ninguna alteración patológica específica en el tejido cerebral de estos pacientes.^{67,68,70}

Toxicidad ósea El acúmulo de aluminio también puede causar osteomalacia resistente a la vitamina D.^{67,68} Este síndrome óseo se caracteriza por concentraciones bajas de hormona paratiroidea (PTH), ligero aumento en las concentraciones de calcio, miopatía proximal y fracturas patológicas. La biopsia de hueso muestra disminución notable en la formación ósea, con depósitos de aluminio a lo largo de la superficie trabecular.^{68,71} El acúmulo de aluminio en la zona de calcificación puede inhibir el depósito de calcio y fósforo.⁷¹ Los datos que señalan al aluminio como la causa potencial de este síndrome óseo provienen de estudios epidemiológicos y son parecidos a los hallazgos observados en la encefalopatía por diálisis: se detectaron concentraciones altas de aluminio en el agua utilizada para preparar las soluciones de diálisis y se observó mejoría en el síndrome óseo cuando se eliminó al aluminio del suministro de agua^{67,68,72} y se administró desferroxamina.⁷¹

Anemia microcítica También se ha demostrado que el acúmulo de aluminio produce anemia microcítica en individuos con reservas adecuadas de hierro y concentraciones normales de ferritina.^{73,74} Al parecer, el aluminio interfiere con la utilización de hierro, que puede corregirse con el tratamiento con desferroxamina.⁶⁸

Diagnóstico En los pacientes dializados se recomienda la medición de las concentraciones séricas de aluminio dos veces al año, sobre todo cuando los pacientes toman fijadores de fosfato que contienen aluminio.⁷⁵ Las muestras deben almacenarse en tubos de plástico cerrados que previamente fueron revisados para determinar la cantidad de aluminio que liberan.⁷⁵ La concentración sérica normal de aluminio es menor de 10 µg/L, medida por medio de espectroscopía de absorción de átomos, mientras que en la mayoría de los pacientes dializados la concentración sérica de aluminio varía de 30 a 100 µg/L. Las concentraciones mayores a 100 µg/L suelen asociarse con acúmulo de aluminio en hueso o cerebro clínicamente significativa.^{61,75}

Aunque las concentraciones séricas parecen reflejar la exposición al aluminio y pueden ser indicadores útiles de toxicidad, tienen una utilidad limitada para indicar la carga total de aluminio en el organismo; esto es, las concentraciones séricas pueden ser normales aún cuando las concentraciones en tejidos blandos y en cerebro estén elevadas.^{61,75} Por lo tanto, se considera que la prueba terapéutica con

desferroxamina es mejor indicador de la cantidad de aluminio depositado en los tejidos que la concentración sérica de aluminio basal.^{75,76} Esta prueba debe realizarse en todos los pacientes dializados con síntomas o signos indicativos de intoxicación por aluminio. La prueba terapéutica con desferroxamina se considera positiva cuando el incremento en el aluminio sérico es mayor de 200 µg/L.^{75,76}

Tratamiento La purificación del agua utilizada para la diálisis por medio de ósmosis inversa o deionización casi ha erradicado la epidemia de encefalopatía por diálisis.^{67,68,74} Es indispensable la evaluación periódica para garantizar que el sistema de tratamiento del agua está funcionando en forma apropiada.⁷⁵ En la actualidad, la mayor parte de los casos de sobrecarga de aluminio son resultado de la ingestión de fijadores de fosfato que contienen aluminio. Deben realizarse todos los esfuerzos para suspender la administración de estos medicamentos y sustituirlos con preparaciones que contengan calcio.^{68,77}

La depuración por medio de la hemodiálisis es mínima en vista de que el aluminio está muy unido a las proteínas.⁷⁸ Por consiguiente, cuando existe toxicidad debe iniciarse el tratamiento con desferroxamina. Este agente quelante se une al aluminio, formando el complejo desferroxamina-aluminio. Puede administrarse por vía intravenosa (en dosis de 2 g) al final de la sesión de hemodiálisis o por vía intraperitoneal, permaneciendo toda la noche, en los pacientes con diálisis peritoneal.⁷⁵ El complejo desferroxamina-aluminio puede ser eliminado mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Puede lograrse la eliminación rápida del complejo al utilizar un cartucho de hemoperfusión con carbón junto al dializador.⁷⁹ Una serie de estudios han demostrado mejoría en la enfermedad ósea relacionada con el aluminio después de seis meses de tratamiento con desferroxamina. Las muestras de las biopsias de hueso han mostrado disminución en la tinción de aluminio, aumento en la formación de hueso y en la actividad osteoblástica y osteoclástica.^{71,80-82}

Por desgracia, se han observado varios efectos adversos con la desferroxamina.⁷⁵ El fármaco debe administrarse con precaución durante media hora al final de la sesión y debe vigilarse de manera minuciosa el desarrollo de signos de hipotensión aguda. Con la administración a largo plazo se ha observado toxicidad retineana y auditiva. Además, se ha informado del aumento en la predisposición a desarrollar mucormicosis y sepsis por *Yersinia* con el uso de este medicamento.⁸³⁻⁸⁵ Asimismo, la desferroxamina puede precipitar o exacerbar la encefalopatía por diálisis.⁷⁵

GRADO ADECUADO DE DIALISIS

Parámetros clínicos

El síndrome urémico aún es poco comprendido a nivel molecular. La diálisis elimina solutos tóxicos conocidos y desconocidos, y se ha demostrado en forma empírica que mejora los síntomas de la uremia. Sin embargo, aún no es claro cuál debe ser el grado adecuado de la diálisis y que métodos son los mejores para evaluar su eficacia y vigilar que el tratamiento sea el óptimo.

Aunque ha sido motivo de gran controversia durante los últimos 15 años, por lo general se acepta que la urea, que puede ser medida con facilidad y cuyos niveles correlacionan con los síntomas urémicos, es un indicador molecular útil para evaluar lo adecuado de la diálisis.

La concentración de BUN en los pacientes con hemodiálisis intermitente depende de dos procesos: la disminución que ocurre durante el tratamiento con diálisis y el aumento que se presenta durante el periodo interdiálisis. Cualquier modelo que analiza el grado adecuado de diálisis tiene que considerar ambos aspectos y debe incluir la ingestión de proteínas y el estado nutricional del paciente.

El modelo de cinética de la urea es un método que en la actualidad se utiliza para evaluar el grado adecuado de diálisis.⁸⁶⁻⁸⁸ Este método utiliza la depuración de urea por periodo de tratamiento, establecida conforme al volumen de distribución de la urea (KT/V , donde K = depuración de urea de dializador, T = tiempo de tratamiento y V = volumen de distribución de la urea). Varios estudios han demostrado correlación entre el índice de urea (KT/V) y los síntomas y complicaciones del paciente.⁸⁶⁻⁹¹ Este modelo ha sido empleado para reanalizar los datos del grupo del *National Cooperative Dialysis Study* (Estudio de cooperación nacional sobre diálisis en los EUA, n. del t.).^{86,87} El análisis demostró con claridad que los pacientes con KT/V menor de 0.8 tuvieron mayor probabilidad de muerte, hospitalizaciones y abandono de la diálisis por razones médicas que aquéllos con KT/V entre 0.9 y 1.5. La relación de reducción de urea (RRU), que es el porcentaje de reducción del BUN durante un solo episodio de diálisis, puede usarse también para evaluar lo adecuado del procedimiento. Este cálculo utiliza el BUN prediálisis y el BUN medido cinco minutos después de terminada la diálisis ($1 - \text{BUN posdiálisis} / \text{BUN prediálisis}$). La RRU depende de la depuración de urea de la sangre por el líquido de diálisis, del tiempo de tratamiento individual, del flujo sanguíneo y del volumen de distribución de la urea en un paciente en particular. La RRU puede usarse como medición en un modelo de cinética de urea.⁹²

El procedimiento dialítico mínimo debe causar una KT/V de 1.2 y una RRU de 60 por ciento. La meta debe ser lograr una RRU mayor de 65 por ciento, una KT/V de 1.4 o ambas, para disminuir la morbimortalidad de los pacientes en diálisis.⁹³⁻⁹⁵

De estos estudios ha surgido el concepto de que es mejor para los pacientes estar bien nutridos (i.e., lograr una velocidad catabólica de 1) y tener un tiempo de diálisis más prolongado, que estar desnutridos, con BUN bajo, velocidad de catabolismo de proteínas baja y someterse a tiempos de diálisis más cortos.⁹³⁻⁹⁵

La disponibilidad de dializadores de flujo elevado y la reducción asociada en el tiempo de diálisis hacen todavía más importante evaluar la diálisis en forma cuantitativa. Sin embargo, es indispensable reconocer que no todos los errores ocurren en el momento de prescribir el procedimiento de diálisis, y que pueden existir también errores en el momento de aplicar el tratamiento. Debe ponerse gran atención para identificar los problemas de acceso que pueden disminuir el flujo sanguíneo o la recirculación, así

como los cambios en los filtros de diálisis causados por el reprocesamiento y uso repetido.

Evolución a largo plazo

Aunque es evidente que la hemodiálisis es un método eficaz para tratar la insuficiencia renal terminal, se ha observado una tendencia preocupante en los Estados Unidos: la mortalidad anual entre los pacientes en diálisis aumentó en forma constante de 20 por ciento en 1983 a 24 por ciento en 1988, y es la más alta entre los países desarrollados.⁹⁶ Las complicaciones cardiovasculares continúan siendo la causa principal de muerte, sobre todo los padecimientos cerebrovasculares y el infarto del miocardio, que son resultado de hipertensión arterial y enfermedad vascular crónicas. Las infecciones y la pérdida del acceso vascular también son complicaciones importantes.⁹⁶ La interrupción de la hemodiálisis se está convirtiendo cada vez más en una causa de muerte, lo cual indica que aun cuando este procedimiento mantenga a los pacientes vivos en forma satisfactoria, la calidad de vida en muchos enfermos está deteriorada, con limitaciones importantes en la dieta y en los viajes e imposibilidad de regresar al trabajo.^{96,97}

Las presiones económicas y las preferencias del paciente se combinan para favorecer una tendencia a acortar la diálisis en los Estados Unidos. Varios estudios han demostrado que el tiempo de diálisis más corto constituye un factor de predicción significativo en la morbilidad del paciente.^{89-91,97} Los datos más indicativos provienen de un estudio nacional, aleatorio, que incluyó a 600 pacientes en diálisis, y que fue controlado para diversas variables clínicas y demográficas. Los investigadores encontraron que, después de ajustar otras variables, los pacientes con tiempo promedio de diálisis menor de 3.5 horas tuvieron un riesgo significativamente mayor de mortalidad comparado con los enfermos que fueron dializados durante más de 3.5 horas.⁸⁹ Los resultados de estos estudios tienen implicaciones importantes para la atención del paciente. Indican que es necesario evaluar con cuidado si la diálisis es adecuada, así como determinar si la prescripción se está administrando en la forma correcta. Por ejemplo, ¿Se están sobrestimando los flujos sanguíneos (por problemas en el acceso)? ¿Se sobreestiman los filtros del dializador después de que han sido usados en forma repetida? Los tiempos de diálisis cortos con depuración de urea alta causan depuración inadecuada de los solutos de mayor tamaño, lo que puede ser muy importante. ¿Son no fisiológicos los desplazamientos rápidos de solutos y líquido?

Además, debe analizarse el posible origen económico de los problemas clínicos asociados con tiempos de diálisis más cortos. El programa de enfermedad renal terminal (ERT) es único desde el punto de vista de que es el único programa de Medicare (en EUA) cuya descripción se basa solamente en el diagnóstico de una condición médica. Sin embargo, los gastos nacionales de Medicare para este programa han excedido con mucho las predicciones iniciales; la *Health Care Financing Administration* (Administración financiera de cuidados para la salud de los EUA, n. el t.) gastó más de 9.47 billones de dólares en 1992.⁹⁸ En consecuencia, existen grandes presiones para reducir estos costos. El Instituto de Medicina de los EUA ha realizado la siguiente pregunta, ¿Han afectado la calidad de la atención estos cambios financieros?⁹⁹ Por ejemplo, ¿Existen presiones para acortar el tiempo de tratamiento dialítico con objeto de disminuir el costo por tratamiento y distribuir el capital y otros costos fijos en un tratamiento base más prolongado? Es evidente que esta área debe ser motivo de preocupación y análisis.^{89-96,98,99}

Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal es una forma alternativa de tratamiento sustitutivo de la función renal y consiste en introducir solución de diálisis que contiene glucosa (dextrosa) en la cavidad peritoneal. Los productos tóxicos de desecho y el exceso de líquido pasan de la sangre hacia la solución de diálisis por difusión y ultrafiltración a través de la membrana peritoneal.¹⁰⁰ En la diálisis peritoneal la ultrafiltración osmótica se logra al agregar glucosa en concentraciones cada vez mayores a la solución de diálisis. La presión osmótica generada por la glucosa extrae agua de la sangre y de los tejidos, la cual pasa al dializado.¹⁰⁰ A medida que transcurre el tiempo, la glucosa es absorbida de la cavidad peritoneal; por lo tanto, el efecto osmótico es transitorio. A diferencia de la hemodiálisis, en que el tamaño de los poros de la membrana impide casi por completo el paso de moléculas mayores de 1,300 daltons, en la diálisis peritoneal ocurre cierto grado de transporte de moléculas de mayor tamaño, incluyendo proteínas.

La diálisis peritoneal ha sido una técnica aceptada en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda durante más de dos décadas. Esta modalidad resulta útil sobre todo en pacientes graves, en vista de que limita los cambios notables en la presión arterial y las fluctuaciones químicas causadas por la hemodiálisis. Además, la diálisis peritoneal puede realizarse con seguridad en pacientes con riesgo alto de hemorragia porque no requiere del uso de heparina.¹⁰⁰ Sin embargo, solo hasta hace poco ha surgido la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) como un método factible en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal en fase terminal.⁹⁶

En la DPCA la solución de diálisis se administra desde bolsas de plástico colapsables hacia la cavidad abdominal, donde permanece o se conserva durante un periodo determinado y después se drena. Por lo general se efectúan tres a cinco recambios por día, con estancia en cavidad durante toda la noche. Aunque en la actualidad existen numerosos catéteres peritoneales, el diseñado por Tenckhoff continúa siendo el más utilizado.

La diálisis peritoneal continua ambulatoria tiene una serie de ventajas médicas y psicológicas sobre la hemodiálisis en el tratamiento a largo plazo:¹⁰⁰

1. La diálisis peritoneal no requiere acceso vascular; el evitar los riesgos potenciales y las complicaciones del acceso vascular es muy importante en los niños y en los pacientes con aterosclerosis severa o diabetes mellitus. No se requiere anticoagulación.
2. La diálisis peritoneal es un procedimiento más lento y menos cruento; por lo tanto, no ocasiona cambios súbitos en los parámetros bioquímicos y es mucho menos probable que ocurra desequilibrio dialítico.
3. Los cambios hemodinámicos disminuyen de manera importante durante la diálisis peritoneal; por consiguiente, este procedimiento es mucho mejor tolerado por los niños y por los ancianos con angina de

pecho o con deterioro de la función cardiaca.

4. La diálisis peritoneal puede mejorar la calidad de vida del paciente. Este procedimiento puede realizarse en el hogar, produciendo una sensación mayor de independencia y participación en los pacientes. La dieta puede ser más liberal en relación a la ingestión de proteínas, sal, potasio y líquido. El hematocrito tiende a ser más elevado en los pacientes con diálisis peritoneal a largo plazo; por lo tanto, la necesidad de efectuar transfusiones es menor.¹⁰⁰ Además, con el uso de los nuevos cicladores automatizados, la diálisis puede realizarse durante la noche mientras el paciente duerme, evitando de esta manera la interrupción de las actividades laborales o escolares.

5. La diálisis peritoneal es el método preferido de tratamiento en los niños ya que, además de las razones mencionadas anteriormente, la DPCA elimina la necesidad de utilizar las guías metálicas para las fístulas y, aún más importante, permite el crecimiento.¹⁰⁰

COMPLICACIONES

La diálisis peritoneal está contraindicada en los individuos que no pueden realizar con seguridad el procedimiento (sin contaminación) por deficiencia visual, falta de destreza manual o por presentar múltiples intervenciones quirúrgicas en abdomen y adherencias. Además, a pesar de sus numerosas ventajas, la diálisis peritoneal ocasiona varias complicaciones, incluyendo problemas técnicos en la colocación del catéter o disfunción del mismo, dificultades en la entrada o la salida del líquido de diálisis, fugas del dializado, alteraciones en la permeabilidad de la membrana peritoneal e infecciones.¹⁰⁰

Existen otros problemas relacionados con la diálisis peritoneal a largo plazo:^{100,101}

1. Ocurre pérdida de proteínas como resultado de la permeabilidad alta de la membrana peritoneal.
2. La absorción de glucosa del dializado puede ocasionar aumento de peso y dificultar aún más el control de la glucemia en los diabéticos.
3. El desarrollo de complicaciones metabólicas a largo plazo, incluyendo la hiperlipidemia.
4. El aumento de la presión intrabdominal por el líquido de diálisis puede ocasionar hernia abdominal.
5. Por último, y de mayor importancia, la diálisis peritoneal debe realizarse cuatro a cinco veces al día, interfiriendo de esta manera con las actividades cotidianas. Este requerimiento ocasiona una incidencia alta de abandonos (15 a 20 por ciento) en el primer año de tratamiento.¹⁰⁰

Por consiguiente, la DPCA no es una panacea. Sin embargo, esta modalidad de tratamiento es una alternativa excelente en los niños y en los ancianos, y representa una alternativa terapéutica en todos los pacientes con enfermedad renal en fase terminal. Es necesario realizar estudios a largo plazo que

comparen las tasas de supervivencia de los pacientes en DPCA con la de los individuos hemodializados, así como estudios que evalúen los beneficios de la DPCA.^{102,103} Los datos¹⁰⁴ sugieren que no existe una diferencia clara en la mortalidad en el primero o segundo año entre los pacientes diabéticos en hemodiálisis y los enfermos en diálisis peritoneal. Sin embargo, puede existir un mayor riesgo para los pacientes diabéticos ancianos sometidos a DPCA en comparación con los sometidos a hemodiálisis, y el riesgo de muerte parece menor en los diabéticos más jóvenes en DPCA.¹⁰⁴ Por desgracia, no existen estudios de casos y controles que comparen la DPCA con la hemodiálisis en la población diabética. Se requieren más estudios para determinar si las diferencias pueden ser resultado de enfermedades concomitantes previas en los dos grupos.^{96,100}

Infecciones

Las infecciones pueden desarrollarse en el sitio de salida del catéter, en el túnel o dentro de la cavidad peritoneal. Por lo general las infecciones en el sitio de salida son causadas por microorganismos que suelen encontrarse en la piel (*Staphylococcus aureus* o *S. epidermidis*) y deben ser tratadas en forma agresiva para evitar la contaminación contigua del cojinete o del túnel. Las infecciones del túnel se manifiestan por fiebre, dolor y edema a lo largo del trayecto subcutáneo del catéter. Además del tratamiento con antibióticos suele ser necesario retirar el catéter para erradicar la infección.^{100,101}

La peritonitis es la complicación infecciosa más grave asociada con la diálisis peritoneal a largo plazo.¹⁰⁰⁻¹⁰⁵ La incidencia de peritonitis es de cerca de un episodio por paciente por año, aunque varía de 0.22 a 4.0 episodios por paciente por año.¹⁰⁰ El primer signo de peritonitis es la turbidez del líquido de diálisis que contiene más de 100 leucocitos polimorfonucleares/mm³, con o sin dolor abdominal o fiebre.¹⁰⁵ Debe realizarse tinción de Gram y cultivo del dializado. La identificación bacteriológica del microorganismo es crucial para el tratamiento. Más del 70 por ciento de los casos de peritonitis son producidos por microorganismos gram positivos; los principales gérmenes son *S. epidermidis* y *S. aureus*. El 25 por ciento de los episodios de peritonitis son ocasionados por microorganismos gram negativos y menos del cinco por ciento son causados por hongos o bacterias anaeróbicas.⁹⁸⁻¹⁰⁷

La alta incidencia de peritonitis con cultivos negativos anteriormente publicada (hasta del 20 por ciento de los casos) era resultado con toda probabilidad del procesamiento inadecuado del líquido de diálisis. El diagnóstico bacteriológico puede mejorar de manera importante al cultivar el dializado en medios de cultivo con sangre.¹⁰⁸

Se han propuesto varios esquemas de antibióticos en el tratamiento de la peritonitis en pacientes con DPCA [ver figura 4].¹⁰⁵ La mayoría de los esquemas utilizan combinaciones de antibióticos administrados por vía intravenosa o intraperitoneal que en teoría erradican a los microorganismos más frecuentes (*S. epidermidis*, *S. aureus* y gérmenes gram negativos).⁹⁸⁻¹⁰⁷ Ya no se recomiendan los lavados peritoneales frecuentes. Después de efectuar varios recambios para disminuir la respuesta inflamatoria y aliviar el dolor abdominal, se reanuda la DPCA regular. Puede ser necesario agregar heparina (en dosis

de 500 U/L de dializado) para disminuir la formación de fibrina.¹⁰⁷

Figura 4
Tratamiento de la peritonitis

La peritonitis por hongos representa un reto terapéutico.^{107,109-111} Las levaduras son los hongos más frecuentes y las especies de *Candida* son las que predominan; en algunas ocasiones se observan hongos filamentosos. Aunque se ha publicado una tasa de curación de cerca de 60 por ciento con anfotericina B (dosis total de 1.5 a 2.0 g), por lo general es necesario retirar el catéter cuya luz está colonizada por hifas; sin embargo, existe una frecuencia alta de recaídas después de suspender el tratamiento con antimicóticos.¹⁰⁹ Dos casos de peritonitis por *Candida* han sido tratados en forma satisfactoria con fluconazol.¹¹² Si estos resultados se confirman, puede desarrollarse un antimicótico oral más adecuado. En ambos casos, también fue necesario retirar el catéter. Resulta notable que en ambos pacientes fue posible reanudar la DPCA en forma satisfactoria después del tratamiento, sin el desarrollo de adherencias peritoneales.¹¹²

En algunas ocasiones puede ocurrir peritonitis por contaminación fecal como resultado de la perforación de un divertículo o del apéndice, o por colitis isquémica. Debe sospecharse peritonitis por contaminación fecal cuando los cultivos muestran múltiples gérmenes con más de una especie de bacterias gram negativas o anaerobias. El tratamiento incluye no solo la administración de antibióticos adecuados (incluyendo la cobertura de anaerobios) sino también la exploración quirúrgica para determinar el sitio de la perforación.

Trasplante renal

Durante las últimas tres décadas, el trasplante renal ha evolucionado desde un experimento en la biología humana hasta un tratamiento establecido para la enfermedad renal en fase terminal. Cuando resulta satisfactorio, el trasplante renal proporciona a los pacientes la mejor oportunidad de reanudar su vida normal y lograr la rehabilitación completa. Sin embargo, a pesar de los adelantos técnicos y de la mejoría en la supervivencia del injerto y del paciente, persisten dos problemas graves e interrelacionados: el rechazo y las infecciones. Cuando un individuo recibe un aloinjerto renal de donador vivo o de cadáver, el organismo reconoce el tejido como extraño y desarrolla una respuesta inmune. Para suprimir el mecanismo de rechazo es necesario el uso de medicamentos inmunosupresores. Aunque estos fármacos se administran con el objetivo de prevenir el rechazo, también suprimen los mecanismos de defensa del organismo contra la infección. Por lo tanto, el trasplante requiere de acciones continuas que permitan la aceptación del injerto sin inhibir el sistema inmune del organismo.

Debe tenerse en cuenta que es mejor sacrificar un riñón trasplantado cuando existe rechazo importante

que exponer al paciente al riesgo de una inmunosupresión excesiva. Esto es, que en lugar de poner en peligro la vida del paciente con la administración continua de dosis altas de inmunosupresores, resulta más seguro reanudar la diálisis y esperar que en el futuro el trasplante sea satisfactorio. Este enfoque ha disminuido la mortalidad después de un año a menos del cinco por ciento en pacientes que reciben un riñón de un donador vivo relacionado y a menos del 10 por ciento en individuos que reciben un riñón de cadáver, lo cual resulta un logro notable.⁹⁶

También ha habido una mejoría importante en la supervivencia del injerto durante los últimos cinco años. Los resultados de los trasplantes de órganos de donadores vivos relacionados continúan siendo excelentes (supervivencia del injerto de 85 a 95 por ciento después de un año, dependiendo del grado de compatibilidad genética), aunque el resultado más impresionante es la mejoría en la supervivencia del aloinjerto de cadáver. En 1983 la supervivencia del injerto de cadáver fue del 61 por ciento después de un año. En 1995, con el uso limitado de esteroides y la administración de ciclosporina, la supervivencia del injerto de cadáver fue de 85 por ciento después de un año en la institución del autor. Esta mejoría en los índices de supervivencia apoya la idea de que el trasplante representa una alternativa excelente, en pacientes seleccionados en forma adecuada (ver adelante), para el tratamiento de la enfermedad renal en fase terminal.

EVALUACION DEL RECEPTOR

El receptor potencial del trasplante debe ser evaluado de manera detallada y satisfacer los siguientes criterios: presencia de enfermedad renal en fase terminal establecida sin componentes potencialmente reversibles, ningún dato de infección activa que pudiera agravarse por la inmunosupresión y ninguna evidencia de enfermedad maligna activa.^{113,114} También es importante la evaluación psiquiátrica para determinar la motivación, la disponibilidad y la ausencia de adicción o alcoholismo activos. La falta de interés es una de las principales causas de la pérdida del aloinjerto a largo plazo.^{115,116}

La mayoría de los receptores de órganos tienen entre 15 a 50 años de edad, aunque este rango continúa ampliándose, incluyendo a pacientes muy jóvenes (menores de dos años) e individuos mayores de 65 años que se encuentran estables. De hecho, se han publicado resultados y rehabilitación excelentes en pacientes de edad avanzada.¹¹⁷

La evaluación preoperatoria requiere un estudio completo para excluir padecimientos coexistentes, como enfermedades cardíacas o pulmonares, que aumentarían de manera notable el riesgo de la cirugía. Además, es muy importante excluir cualquier trastorno potencial que pudiera exacerbarse con el tratamiento inmunosupresor. Por ejemplo, en los pacientes con úlcera péptica asintomática sin datos de hemorragia, ya no se recomienda la cirugía antes del trasplante por la existencia de los bloqueadores H₂ y de los inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, los pacientes con enfermedad diverticular activa deben someterse a colectomía antes del trasplante para eliminar el riesgo de perforación o absceso intrabdominal producido por el tratamiento con esteroides después del trasplante renal.

En general, los únicos pacientes que deben someterse a nefrectomía antes del trasplante son aquéllos con infecciones renales activas (v.gr., enfermedad renal poliquística o pielonefritis crónica con nefropatía por reflujo) que no pueden erradicarse con antibióticos. Los pacientes con infecciones aisladas y latentes tienen riesgo de presentar sepsis posoperatoria importante.

Es indispensable examinar la anatomía del aparato urinario inferior para determinar si existe reflujo. Esta información será una guía para definir la vía de acceso quirúrgico; esto es, si se realiza pieloureterostomía utilizando el uréter del paciente o se implanta un injerto ureteral (ureteroneocistostomía), insertando el nuevo uréter en la vejiga del receptor.

Aunque no siempre se dispone de la información necesaria, resulta de utilidad conocer la enfermedad primaria que ocasionó la insuficiencia renal. Por ejemplo, en pacientes con síndrome de Goodpasture, es importante esperar hasta que el título de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) se vuelva negativo antes de realizar el trasplante para evitar la recurrencia de la enfermedad en el aloinjerto.¹¹⁸⁻¹²⁰ Por lo general, en pacientes con lupus eritematoso se recomienda que la enfermedad esté clínica y serológicamente inactiva antes de realizar el trasplante.^{121,122} Varias glomerulopatías también pueden volver a desarrollarse en el aloinjerto renal. Estas glomerulopatías incluyen la glomerulosclerosis, la glomerulonefritis membranosa y la nefropatía membranoproliferativa.^{118-121,123} Aunque estas enfermedades no necesariamente impiden el trasplante y no siempre ocasionan la pérdida del injerto, es importante que los candidatos a trasplante estén informados del riesgo de recurrencia.

ESTADO INMUNOLOGICO

Deben determinarse antes del trasplante los títulos de los anticuerpos contra el virus varicela-zoster (VVZ), el citomegalovirus (CMV), el virus de la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana. Los pacientes inmunosuprimidos que son seronegativos para el VVZ tienen un riesgo elevado de presentar varicela fulminante, con infiltrados pulmonares intersticiales y pancreatitis cuando hay exposición a este virus. Por lo tanto, hasta que se disponga de una vacuna, se debe informar a los pacientes que son seronegativos para el VVZ acerca de este riesgo y deben recibir inmunoglobulina antivariela zoster (IAVZ) al efectuar el trasplante. Sin embargo, la IAVZ solo tiene una eficacia de cerca del 75 por ciento, y es indispensable la vigilancia clínica minuciosa en vista de que la IAVZ puede atenuar el exantema sin modificar la afección visceral mortal. La administración intravenosa de dosis altas de aciclovir puede salvar la vida del paciente; cuando este tratamiento se administra al inicio de la enfermedad, puede prevenir el desarrollo de pancreatitis fulminante y coagulación intravascular diseminada.¹²⁴

Los receptores de trasplantes que son seronegativos para el CMV también tienen el riesgo de sufrir infecciones graves por este virus (manifestadas como enfermedad febril parecida a la mononucleosis, leucopenia, neumonía o hepatitis) por infección a través del órgano del donador seropositivo. Los receptores seropositivos tienen el riesgo de presentar infecciones por CMV, por la reactivación del virus latente o por la presencia de una cepa diferente de virus del donador seropositivo. Los anticuerpos anti-

CMV no confieren protección. Los estudios recientes indican que el tratamiento profiláctico con ganciclovir, 2.5 mg/kg, administrados diario durante los cursos de tratamiento con anticuerpos antilinfocito, reduce la ocurrencia excesiva de enfermedad por CMV en receptores de trasplante renal que eran positivos para anticuerpos contra este virus (ocurrencia de 14 por ciento de enfermedad en los pacientes tratados contra 33 por ciento en los sujetos controles).¹²⁵

Cuando los pacientes provienen de una región en donde las infecciones por parásitos como *Strongyloides* o *Schistosoma* son endémicas, deben revisarse muestras de excremento para detectar huevos y parásitos. Si se identifican estas infecciones los pacientes deben ser tratados antes del trasplante.

Debe evaluarse la presencia de tuberculosis por medio de la prueba cutánea con tuberculina utilizando grupos control apropiados y mediante una radiografía de tórax. Los pacientes con una prueba cutánea positiva y una radiografía de tórax normal pueden ser vigilados con atención en el posoperatorio para detectar signos de reactivación. Cuando los pacientes tienen datos radiográficos de tuberculosis y una prueba cutánea positiva, debe proporcionarse tratamiento profiláctico con isoniacida durante un año, comenzando un mes después del trasplante. Debe evaluarse con cuidado la función hepática y las concentraciones de ciclosporina.¹²⁴

Tipificación tisular

Un elemento indispensable de la evaluación pretrasplante es la tipificación tisular.¹²⁶⁻¹²⁸ El primer paso es la determinación del grupo sanguíneo del paciente, ya que el receptor debe recibir un órgano de un donador con grupo sanguíneo compatible para evitar el rechazo irreversible del aloinjerto. No es necesario que el factor Rh sea compatible. Enseguida se realizan las pruebas de histocompatibilidad para evaluar el grado de compatibilidad genética entre el donador y el receptor. Este procedimiento consiste en utilizar leucocitos de sangre periférica para definir por métodos serológicos el fenotipo HLA de un individuo.

Los antígenos HLA son los antígenos de trasplante principales, su estructura es determinada por un complejo de genes localizado en el cromosoma 6 en un sitio denominado complejo mayor de histocompatibilidad. Estos genes especifican el código genético de dos clases de antígenos HLA. Los antígenos HLA clase I (HLA A, B y C) pueden ser detectados en la mayoría de las células y parecen ser los objetivos principales de las reacciones mediadas por anticuerpos y por células contra los tejidos transplantados.¹²⁸ Por el contrario, los antígenos HLA clase II (HLA DR) están limitados a las células B, a los monocitos y a las células parenquimatosas que han sido activadas. Al parecer, participan en el reconocimiento inmune y en la regulación de la respuesta inmune.

La compatibilidad HLA es de gran importancia cuando se evalúa a familiares del paciente como donadores del riñón. El trasplante de órganos entre gemelos, que son inmunogenéticamente idénticos, no requiere inmunosupresión; el éxito del trasplante en este caso solo está limitado por las

complicaciones técnicas o por alguna otra enfermedad. El trasplante de órganos de donadores vivos relacionados que no son gemelos idénticos puede dividirse en dos grupos: el trasplante de órganos de hermanos con HLA idéntico, que tiene un índice de éxito de cerca de 95 por ciento a un año, y el trasplante de órganos de familiares con HLA diferente, que tiene una tasa de éxito de 85 a 90 por ciento a un año. Por lo tanto, el grado de compatibilidad es un aspecto importante cuando se selecciona al donador adecuado entre varios miembros de la familia.

La importancia de la compatibilidad HLA en el trasplante de órganos de cadáveres es motivo de controversia.¹²⁶⁻¹³¹ En vista de que la supervivencia del injerto ha aumentado con la administración de ciclosporina, algunos centros de trasplantes han puesto en duda la utilidad de compartir órganos HLA compatibles entre las instituciones, ya que este método implica la espera prolongada del riñón y mayor riesgo de que no sea funcional al trasladarlo desde una zona lejana después de la extirpación.

En todos los receptores potenciales de trasplante renal es importante determinar y vigilar con atención el nivel de presensibilización a los antígenos HLA. Las transfusiones de sangre, el embarazo y los trasplantes previos fallidos pueden ocasionar la formación de anticuerpos contra los antígenos HLA, que producen la destrucción inmediata del aloinjerto (rechazo inmediato).¹²⁶⁻¹²⁸ Para evaluar el grado de sensibilización del paciente, cada mes se exponen algunas muestras de suero a un grupo ordinario de células T que poseen una gran variedad de antígenos HLA. Cuando el paciente está sensibilizado a más del 50 por ciento del grupo, se considera que el individuo tiene un grado muy alto de sensibilización. Es importante determinar a cuales antígenos ha sido sensibilizado el individuo, de manera que puedan evitarse en un donador potencial. Sin embargo, el grado de presensibilización puede disminuir. Esto ocurre a menudo cuando pueden evitarse las transfusiones (i.e., por medio de la administración de eritropoyetina) y transcurre suficiente tiempo. Aún cuando el grado de sensibilización no disminuya, puede llevarse a cabo el trasplante de manera satisfactoria realizando los dos pasos siguientes: determinar con precisión los antígenos a los que está sensibilizando el receptor, de manera que estos antígenos puedan evitarse, y utilizar una técnica de compatibilidad cruzada muy sensible. En la prueba de compatibilidad cruzada las células del donador potencial son mezcladas con el suero recién obtenido del receptor y con complemento. Una prueba cruzada positiva para células T, demostrada por lisis celular, indica la presencia de anticuerpos HLA en el suero del receptor que están dirigidos contra el donador. La prueba cruzada positiva de células T es una contraindicación absoluta para el trasplante. Por el contrario, la importancia de una prueba cruzada positiva para células B es motivo de controversia.

SELECCION DEL DONADOR

Una tercera parte de los riñones trasplantados en los Estados Unidos provienen de donadores vivos relacionados; el resto procede de cadáveres. Debido al grado elevado de compatibilidad genética, la tasa de supervivencia de los injertos de donadores vivos relacionados es más alta y en estos casos puede ser posible disminuir la inmunosupresión posoperatoria. Otra ventaja de trasplantar riñones de donadores vivos relacionados es que la cirugía puede ser programada en el momento óptimo para el donador y el receptor.

La decisión de trasplantar un riñón de un donador vivo relacionado requiere de atención meticulosa no solo en la evaluación médica y la histocompatibilidad sino también en los aspectos psicológico y ético.¹³² La donación de órganos es una situación única; un individuo sano es sometido a una cirugía, que tiene un bajo riesgo, pero real, para el beneficio de alguien más. Aunque la donación de órganos es voluntaria, el equipo de trasplante tiene la obligación de garantizar que no existe coerción por parte del receptor o de la familia. Además, el donador debe saber que aún cuando la mayoría de los aloinjertos de donadores vivos relacionados tienen una supervivencia alta, no existe garantía de que el riñón trasplantado funcionará y no habrá rechazo.

Los donadores potenciales deben tener las siguientes características: compatibilidad del grupo ABO, excelente estado de salud general con presión arterial normal y función renal normal, ninguna contraindicación para la anestesia general o para la cirugía y aceptación para someterse a la nefrectomía. La vigilancia a largo plazo de los donadores (20 años o más) ha demostrado una elevación ligera en el grado de excreción de proteínas, pero ningún aumento importante en la incidencia de nefropatía.^{133,134}

Aunque la tasa de éxito del trasplante de órganos de cadáver ha aumentado, el número de donadores disponibles continúa siendo limitado. Por lo tanto, existe la necesidad de aumentar el número disponible de órganos.

Debido a la falta de cadáveres donadores, una serie de centros de trasplantes han utilizado donadores vivos no relacionados, como los esposos, en casos muy bien seleccionados.^{135,136} Son necesarias evaluaciones psiquiátricas y médicas intensivas. En estos casos, por lo general el trasplante ha sido precedido de transfusiones de donadores específicos e inmunosupresión del receptor para evitar el riesgo de sensibilización.¹³⁷ Con este protocolo se ha logrado una tasa de supervivencia del injerto de 85 a 90 por ciento a un año.^{136,138}

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Rechazo

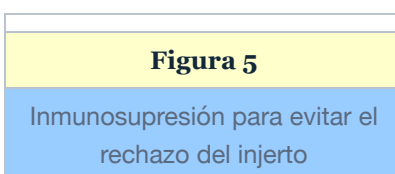
El rechazo del aloinjerto renal es mediado por mecanismo humorales y celulares.¹³⁹ El rechazo humoral agudo (rechazo inmediato) suele ser un proceso severo e irreversible que ocurre cuando los riñones son trasplantados a receptores que tienen anticuerpos citotóxicos preformados contra los antígenos ABO o HLA del aloinjerto del donador. El riñón puede presentar edema y coloración azul por trombosis microvascular y dejar de funcionar mientras el paciente aún se encuentra en el quirófano. Ninguna combinación de fármacos inmunosupresores puede cambiar por completo la evolución de este rápido proceso. La mejor prevención de este trastorno se logra por medio de la revisión cuidadosa de la compatibilidad del grupo sanguíneo y del procedimiento de pruebas cruzadas.

También puede ocurrir una forma más crónica de rechazo humoral que ocasiona la pérdida lenta pero

inevitable del injerto. Los anticuerpos por lo general están dirigidos contra el endotelio vascular del aloinjerto renal y el trastorno suele ser refractario al tratamiento.

Por el contrario, el rechazo celular agudo, caracterizado sobre todo por inflamación tubulointersticial, responde al tratamiento con fármacos inmunosupresores. Las manifestaciones clínicas del rechazo agudo incluyen fiebre, edema y dolor a las palpación del injerto, oliguria y aumento en las concentraciones de BUN y creatinina.

Tanto el rechazo humoral como el celular es resultado de la activación de clonas específicas de células T del receptor (células T citotóxicas CD8+ y células T cooperadoras CD4+) dirigidas contra los antígenos de histocompatibilidad del donador (clase I y clase II). Ocurre un complejo proceso de amplificación cuando los antígenos del injerto interactúan con las células T y los macrófagos del receptor, estimulando la producción de linfocinas, IL-1 e IL-2. Estos factores estimulan la proliferación clonal de células T y la activación de células B y macrófagos.¹³⁹ Los agentes inmunosupresores específicos pueden bloquear esta cascada en diferentes puntos [ver figura 5].



TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Esteroides

La prednisona ha sido el fármaco principal del tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal. Además de producir inmunosupresión inespecífica y efectos antiinflamatorios, se considera que la acción de los esteroides consiste en bloquear la transcripción de IL-1, evitando de este modo la transmisión de la señal que en condiciones normales ocasiona la activación de las células T.^{139,140} Los esteroides también inhiben la migración de monocitos y macrófagos a los sitios de inflamación.

Sin embargo, el tratamiento prolongado con esteroides se acompaña de complicaciones. La prednisona produce supresión general de los mecanismos de defensa del huésped, lo que predispone al desarrollo de infecciones, sobre todo por virus y hongos. Los esteroides ocasionan múltiples efectos metabólicos: exacerbación de la hipertensión arterial, hiperglucemia, aumento notable de peso y cambios en la apariencia facial, retraso en la cicatrización de heridas, irritación de la mucosa gástrica y cataratas subcapsulares. Además, es posible que causen trastornos psiquiátricos, como fluctuaciones en el estado afectivo, alucinaciones, insomnio y psicosis. Muchos pacientes trasplantados sufren osteodistrofia renal, que puede agravarse por el tratamiento con esteroides y ocasionar necrosis aséptica de la cadera o de las rodillas. Cierta tipo de miopatía también puede ser resultado del tratamiento prolongado con dosis altas

de esteroides. En vista de que la mayor parte de los efectos colaterales de los esteroides tienden a estar relacionados con las dosis, los esquemas inmunosupresores actuales disminuyen la dosis de los esteroides al nivel mínimo. Esta cuestión es muy importante en los niños, cuyo crecimiento se retrasará a menos que pueda disminuirse todo lo posible la dosis del esteroide.

Azatioprina

La azatioprina ha sido otro pilar del tratamiento inmunosupresor desde el comienzo de los trasplantes renales.¹¹³ La dosis de mantenimiento varía de 75 a 125 mg/día por vía oral. La azatioprina es un derivado del antimetabolito 6-mecaptopurina, que inhibe la síntesis de ADN y ARN e interfiere con la proliferación de las células T.¹⁴⁰ La complicación más común de la azatioprina es la leucopenia. Esta alteración suele ser reversible y dependiente de la dosis. Por lo tanto, la dosis de azatioprina se ajusta de acuerdo con la cuenta total de leucocitos; el tratamiento se pospone cuando la cuenta de leucocitos es inferior de 3,000/mm³. Debe evitarse la administración simultánea de alopurinol o disminuirse en forma notable la dosis de azatioprina, en vista de que el alopurinol bloquea el metabolismo de la azatioprina y ocasiona depresión grave de la médula ósea. Otros efectos tóxicos potenciales de la azatioprina incluyen trombocitopenia, anemia, alteración de las pruebas de función hepática (por lo general con un patrón obstructivo) y aumento en la incidencia de carcinoma de células epidermoides y linfoma.

Ciclosporina

La administración de ciclosporina, que es un endecapéptido cíclico derivado de un metabolito de un hongo, ha transformado por completo el trasplante renal y de todos los tipos de órganos sólidos.^{140,141} Múltiples estudios clínicos han demostrado un aumento extraordinario en la supervivencia del aloinjerto renal en pacientes tratados con ciclosporina y prednisona en comparación con los pacientes tratados con azatioprina y prednisona.¹⁴¹⁻¹⁴⁷ En la institución de los autores, los receptores de trasplantes de cadáver tratados con prednisona y ciclosporina tienen en la actualidad una tasa de supervivencia del injerto de 83 por ciento después de un año y una tasa de supervivencia del paciente de 94 por ciento.

La ciclosporina también disminuye la morbilidad por el trasplante, la duración de la hospitalización inicial y la frecuencia de reingresos.¹⁴⁸ Además, el uso de la ciclosporina permite la disminución de la dosis de esteroides y los efectos colaterales relacionados con estos; en la actualidad la dosis de prednisona puede reducirse con seguridad a 20 mg/día al final de la primera semana después del trasplante. Antes de que se usara la ciclosporina, transcurrían seis meses para que la dosis de prednisona pudiera reducirse a este nivel.

La ciclosporina es metabolizada en el hígado por el citocromo P₄₅₀ y excretada a través de las vías biliares. Existen variaciones notables en la farmacocinética del medicamento entre los individuos. Se recomienda la medición de las concentraciones de ciclosporina por medio de radioinmunoanálisis o cromatografía líquida de alta eficiencia¹⁴¹ para mantener concentraciones séricas mínimas dentro del rango terapéutico de 100 a 250 ng/ml. Sin embargo, la correlación entre las concentraciones sanguíneas

y el estado clínico es variable y pueden presentarse efectos tóxicos con concentraciones sanguíneas supuestamente normales. Con objeto de individualizar los esquemas de dosificación de ciclosporina, se ha sugerido determinar la farmacocinética antes del trasplante,¹⁴⁹ aunque esta medida no se ha adoptado en forma generalizada.

La administración simultánea de medicamentos que interactúan con el sistema citocromo P₄₅₀ afecta las concentraciones de ciclosporina.¹⁴¹ Por ejemplo, los inhibidores del citocromo P₄₅₀ como la eritromicina, los anticonceptivos orales y los bloqueadores de los canales de calcio aumentan las concentraciones de ciclosporina. El diltiazem parece tener mayor efecto inhibidor que la nicardipina o el verapamil. La nifedipina carece de este efecto. Algunos investigadores sugieren la combinación de eritromicina y ciclosporina para lograr concentraciones sanguíneas terapéuticas con dosis menores de ciclosporina, disminuyendo de esta manera el costo.¹⁵⁰ Por el contrario, los fármacos que estimulan la síntesis de enzimas del citocromo P₄₅₀ como la rifampicina, el fenobarbital, la difenilhidantoína, la carbamacepina y el valproato, disminuyen las concentraciones de ciclosporina y aumentan el riesgo de rechazo.¹⁴¹

Se ha informado de algunas otras interacciones farmacológicas. En varios pacientes con trasplante cardíaco que reciben lovastatín, con o sin gemfibrozil, y ciclosporina, se ha observado el desarrollo de rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda mioglobinúrica.^{151,152} Además, diversos fármacos que son nefrotóxicos o afectan la hemodinamia renal pueden agravar la nefrotoxicidad por ciclosporina. Estos fármacos incluyen anfotericina B, agentes antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos y material de contraste. Así mismo, varios informes indican que el uso de trimetoprim con sulfametoxazol en dosis altas produce elevaciones importantes en las concentraciones séricas de creatinina cuando se utiliza con ciclosporina.¹⁵³

Por lo tanto, debe recordarse que la adición de cualquier medicamento nuevo al esquema farmacológico de un paciente que recibe ciclosporina resulta peligrosa, ocasionando una incidencia mayor de rechazo o toxicidad producida por el medicamento. Por lo tanto, es indispensable evaluar los estudios de la función renal y medir las concentraciones de ciclosporina. En los últimos años se ha introducido una nueva fórmula de ciclosporina.¹⁵⁴ La absorción de la preparación estándar es lenta e incompleta, y los niveles séricos pueden variar mucho de un día a otro. Estudios aleatorios, doble ciego, prospectivos y controlados han demostrado que la absorción de la nueva preparación es más rápida, más completa y relativamente independiente del flujo sanguíneo y biliar. El rechazo agudo se ha reducido en forma significativa con la nueva preparación comparada con la estándar (44 contra 60 por ciento, respectivamente). El seguimiento a largo plazo no mostró diferencias en la incidencia de hipertensión, infección o neoplasias, y no existen evidencias de mayor nefrotoxicidad u otros eventos adversos en pacientes que reciben trasplantes o en pacientes estables.¹⁵⁴

La característica distintiva de la ciclosporina radica en que inhibe de manera selectiva el proceso inmune relacionado con la respuesta de rechazo. Específicamente, la ciclosporina parece inhibir la producción de los factores de crecimiento de las células T, sobre todo la liberación de IL-2 e interferón gama de las

células T cooperadoras activadas, disminuyendo así la señal para la activación de las células T y la expansión clonal de las células T cooperadoras, inductoras y citotóxicas.¹⁴¹ La ciclosporina parece no afectar las células T (células CD8+) ni las respuestas de las células B mediadas por anticuerpos e independientes de células T. Una de las principales ventajas de la ciclosporina es que logra su efecto inmunosupresor sin la supresión de la médula ósea; la función de los granulocitos permanece intacta.

Complicaciones A pesar del impacto de la administración de ciclosporina en la supervivencia del aloinjerto renal, el fármaco continúa siendo muy costoso (cerca de 7,000 dólares durante el primer año de tratamiento) y produce una serie de efectos colaterales importantes. La nefrotoxicidad es la principal complicación de la administración de ciclosporina y se manifiesta por tres formas diferentes:^{126,127,141} aguda (disfunción postrasplante inmediata), subaguda (disfunción postrasplante temprana) y crónica (fibrosis intersticial).

La disminución en la velocidad de filtración glomerular puede ocurrir inmediatamente después del trasplante o durante la primera semana después del trasplante. Esta forma aguda de nefrotoxicidad por ciclosporina ocurre con más frecuencia cuando el riñón ha sufrido isquemia prolongada a temperatura corporal o por preservación prolongada, o cuando la realización de la anastomosis renovascular requirió por lo menos 45 minutos. En estos casos la ciclosporina tiende a retrasar la resolución de la necrosis tubular aguda. Por lo tanto, varios grupos de trasplante administran suero antilinfocito o anticuerpos monoclonales en forma profiláctica en pacientes con retraso inicial en la función del injerto para evitar exponerlos a la ciclosporina. Una vez que se ha corregido la oliguria, se inicia el tratamiento de mantenimiento con ciclosporina;^{155,156} otra solución sería comenzar con dosis de ciclosporina menores que las habituales una vez que la diuresis fuera adecuada.

La nefrotoxicidad subaguda suele observarse en las primeras semanas o meses después del trasplante renal; a menudo no resulta claro si la disfunción del aloinjerto renal es resultado del rechazo celular agudo o de la toxicidad de la ciclosporina. Con frecuencia se requiere de una biopsia renal para definir el tratamiento [ver figura 6]. Aunque no existen alteraciones histológicas patognomónicas de la toxicidad de la ciclosporina, el diagnóstico se basa en la presencia de lesiones tubulares (vacuolización), atrofia, edema y microcalcificaciones, y en la ausencia de infiltrados celulares recientes, que son característicos del rechazo agudo. Otras alteraciones de toxicidad aguda incluyen hipercalcemia, hipertensión arterial, temblores, convulsiones, hirsutismo, hipertrofia gingival y fibroadenomas en mamas. Por lo general, las formas inmediata y temprana de la nefrotoxicidad responden de manera satisfactoria a la disminución en la dosis de ciclosporina.

Figura 6
Evaluación del rechazo del aloinjerto renal

Una manifestación menos común de nefrotoxicidad de la ciclosporina es la vasculopatía renal.^{157,158} Esta forma de toxicidad se manifiesta por deterioro rápido en la función renal y un cuadro histológico parecido al que se observa en el síndrome urémico-hemolítico: proliferación de la capa íntima, depósito de fibrina y oclusión trombótica en las arterias arciformes e intralobulares de la corteza renal. También puede ocurrir trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. La insuficiencia renal suele ser progresiva a pesar de la suspensión de la ciclosporina.

La forma crónica de la nefrotoxicidad se caracteriza por fibrosis intersticial crónica y disminución lenta pero progresiva de la función renal. Este trastorno no solo se ha observado en pacientes con trasplante renal sino también en individuos con trasplante cardíaco¹⁵⁹ y en pacientes con uveítis tratados con ciclosporina.¹⁶⁰ Se desconoce qué tanto efecto produce la toxicidad crónica de la ciclosporina en la función del aloinjerto renal a largo plazo. Evidentemente será necesario comparar con cuidado el riesgo de nefrotoxicidad crónica de la ciclosporina con el riesgo de rechazo; cerca del 15 por ciento de los pacientes con trasplante renal presentan rechazo del injerto cuando se sustituye la ciclosporina por azatioprina.

Una serie de estudios experimentales han definido los mecanismos hemodinámicos de las formas aguda y subaguda de la nefrotoxicidad. La ciclosporina aumenta la resistencia vascular, lo que ocasiona disminución en el flujo sanguíneo renal y en la velocidad de filtración glomerular e hipertensión arterial sistémica. La vasoconstricción tiende a ser dependiente de la dosis y es reversible después de la suspensión o de la disminución en la dosis de ciclosporina. El mecanismo exacto por el cual ocurre la vasoconstricción no se conoce por completo. En vista de que el aumento en la vasoconstricción ocurre incluso en los aloinjertos renales denervados, no puede atribuirse una función importante al sistema nervioso simpático.¹⁴¹ Los estudios realizados indican que la endotelina, que es un péptido vasoconstrictor producido por las células endoteliales, puede ser un mediador de la respuesta vasoconstrictora inducida por la ciclosporina.¹⁶¹

Uno de los hallazgos más preocupantes de los primeros estudios de la ciclosporina fue la incidencia muy alta de linfomas, que a menudo se detectaban poco después de los trasplantes.^{162,163} Sin embargo, la reducción de la dosis de ciclosporina (a 12-15 mg/kg) ha disminuido la toxicidad y la incidencia de enfermedades linfoproliferativas. La experiencia reciente con dosis menores de ciclosporina indica que la incidencia de enfermedades linfoproliferativas no es mayor que la observada con otros fármacos inmunosupresores.¹⁶³ Los síndromes linfoproliferativos que se desarrollan parecen estar relacionados con el efecto inmunosupresor total (estado neto de inmunosupresión), más que con las dosis altas de ciclosporina. En la actualidad, la mayoría de los pacientes que desarrollan síndromes linfoproliferativos han recibido ciclosporina, azatioprina, prednisona y tratamiento para el rechazo agudo, sobre todo con una preparación de anticuerpos antilinfocitos.

Cada vez es más evidente la participación del virus de Epstein-Barr (VEB) en el desarrollo de linfomas de células B relacionados con la ciclosporina.¹²⁴ En condiciones normales las células T citotóxicas son

responsables de la vigilancia y la destrucción de las células B infectadas por VEB. La ciclosporina afecta este mecanismo de vigilancia, lo que ocasiona proliferación de las células infectadas por el virus. Estas células parecen sufrir un cambio citogenético, con cambio de proliferación clonal a la aparición de un estado monoclonal. El tipo de clonalidad de estos tumores tiene implicaciones terapéuticas. En algunos tumores policlonales relacionados con el VEB, el tratamiento con aciclovir en dosis altas¹⁶⁴ y la disminución de la inmunosupresión total produjo remisión.¹⁶⁵ Sin embargo, la tasa de respuesta de este tratamiento ha sido muy baja en los tumores monoclonales, aún cuando los pacientes sean tratados con radioterapia, quimioterapia o cirugía. En la actualidad se investiga la profilaxis antiviral para la infección por VEB, en especial cuando se emplean preparaciones antilinfocito.

Nuevos agentes inmunosupresores

Dos nuevos macrólidos, el FK506 (tacrolimus) y el sirolimus, resultan prometedores como fármacos inmunosupresores.^{154,166-170} El FK506 es un macrólido lactona. Aunque la ciclosporina y el FK506 son diferentes desde el punto de vista estructural, comparten un mecanismo común de actividad biológica.¹⁶⁶

La síntesis de citocinas por las células T ocurre a través de una vía dependiente de señales de calcio, que activa la calcineurina y después factores de transcripción que a su vez causan la activación de la IL-2.¹⁶⁶ Tanto la ciclosporina como el FK506 inhiben a la calcineurina. En consecuencia, se inhibe la transducción de señales dependientes de calcio y se evita la transcripción del ARN mensajero (ARNm) para citocinas, con lo que se inhibe la activación de linfocitos, la expansión clonal y el desarrollo de células T citotóxicas. Los eventos posteriores a la activación genética no parecen afectarse por la ciclosporina o el FK506.^{166,167}

Mientras que la ciclosporina se une a la proteína del receptor intracelular ciclofilina, el FK506 se une a la proteína fijadora FK, otra inmunofilina. Tanto el complejo FK506/proteína fijadora FK como el complejo ciclosporina/ciclofilina inhiben la calcineurina, afectando la transcripción genética de las citocinas.¹⁶⁵

El desarrollo clínico inicial del FK506 se enfocó a la prevención primaria y rescate en pacientes con trasplante hepático. Sin embargo, estudios posteriores sugieren que puede ser útil en el trasplante renal. Este agente también ha sido empleado para rescatar algunos trasplantes renales en los que la ciclosporina ha fallado.^{154,166,168}

Debido a que la inhibición de la calcineurina es el modo común de acción biológica de la ciclosporina y el FK506, no es sorprendente que se superpongan las toxicidades de estos medicamentos. Es común observar nefrotoxicidad en pacientes tratados con FK506 o ciclosporina. La neurotoxicidad, en especial alucinaciones, parecen más comunes con el FK506 que con la ciclosporina. El hirsutismo y los fibroadenomas mamarios se observan solo en pacientes que reciben ciclosporina, y la hipertensión también es más frecuente en este grupo. Sin embargo, ciertos efectos adversos de la ciclosporina y del FK506 parecen ser únicos a cada medicamento [ver tabla 2].¹⁶⁵

Tabla 2 Toxicidad de la ciclosporina A y del FK506		
	Ciclosporina A	FK506
Nefrotoxicidad	+++	++
Neurotoxicidad	+	++
Hipertensión	+++	+
Fibroadenomas (mama)	+	0
Diabetogenicidad	+++	+
Hirsutismo	+++	0
Hiperplasia gingival	++	0

El sirolimus es otro antibiótico macrólido nuevo, con propiedades inmunosupresoras semejantes a las del FK506. El sirolimus se une a la misma inmunofilina que el FK506, pero también se une a una proteína blanco que causa la activación de enzimas que controlan la transición de la fase G₁ a S en el ciclo celular.^{166,169} Mientras que la ciclosporina y el FK506 inhiben la producción de IL-2, el sirolimus actúa más allá de ese punto en la vía de señales e inhibe las respuestas de proliferación linfocitaria, reduciendo la expansión clonal de células tanto T como B.¹⁶⁶ Se han completado ya estudios de fase II, que sugieren que el sirolimus puede usarse en conjunto con la ciclosporina. Sin embargo, este medicamento parece ser antagonista del FK506.^{167,170} Aún no se determina el papel final del sirolimus en el armamentario inmunosupresor.

El micofenolato mofetil es un nuevo inmunosupresor que recién se autorizó para su uso en pacientes con trasplantes.¹⁷¹⁻¹⁷³ Este compuesto se convierte en vivo en ácido micofenólico, un inhibidor no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa. El ácido micofenólico es el responsable de la conversión de monofosfato de inosina a monofosfato de guanosina (GMP), que se requiere para la producción de ácidos nucleicos y en otros pasos cruciales de la activación celular. Los linfocitos requieren de la síntesis de novo de GMP; por lo tanto, el ácido micofenólico inhibe en forma significativa la función celular T y B. Debido a que la mayoría de las otras células poseen una vía de salvamento que les permite la resíntesis de los derivados de guanina, las células que no son linfocitos son relativamente resistentes a la acción del ácido micofenólico.^{154,171}

Varios estudios en receptores de trasplante renal han empleado el micofenolato mofetil.^{171,172} Ya sea que se emplee como tratamiento inicial o de salvamento, la incidencia y severidad del rechazo agudo y la

necesidad de tratamiento antirrechazo adicional se ha reducido en forma significativa en los pacientes que reciben este compuesto.^{172,173} Los efectos adversos principales del fármaco son neutropenia e intolerancia gastrointestinal a dosis altas. Aunque la incidencia general de infección no parece estar aumentada, sí parece existir un ligero incremento en la infección por citomegalovirus. La ocurrencia de linfomas y neoplasias parece estar ligeramente aumentada, lo que refleja la potencia inmunosupresora de este fármaco. Aunque la dosis apropiada y el uso de este agente no se han definido aún, al parecer 2 g/día es una dosis segura y eficaz, siendo las dosis altas más eficaces pero también más tóxicas. Aún no se ha determinado si el micofenolato mofetil debe usarse para inmunosupresión a corto plazo para evitar el rechazo agudo temprano o como agente inmunosupresor de mantenimiento.¹⁷¹

TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO

Esteroides

Existen varios esquemas para el tratamiento del rechazo agudo, que suele manifestarse por fiebre, dolor o edema del injerto, disminución del volumen urinario o elevación en las concentraciones del BUN y la creatinina. En la muestra de la biopsia se observan infiltrados de células inflamatorias.

La administración de pulsos de esteroides en dosis altas (500 mg a 1 g de metilprednisolona I.V. durante tres días consecutivos) constituye el tratamiento de elección en el rechazo celular agudo. Todos los demás protocolos antirrechazo se han comparado con este esquema.¹⁷⁴

Los esteroides controlan el rechazo al bloquear la liberación de linfocinas de los macrófagos y de los linfocitos activados, lo cual inhibe la proliferación de células T estimulada por antígenos. Los esteroides inhiben de manera específica la liberación de IL-1, que a su vez disminuye la producción de IL-2.¹⁷⁴

El principal problema relacionado con el tratamiento con pulsos de esteroides en dosis altas es la inmunosupresión adicional y el aumento en la predisposición a infecciones. Otras complicaciones potenciales incluyen hiperglucemia, hipertensión arterial, necrosis avascular, úlcera péptica y trastornos psiquiátricos.

La elevación de la creatinina que ocurre en término de 10 días a dos semanas después del trasplante por lo general es tratada con un pulso de metilprednisolona de 500 mg y la disminución en la dosis de ciclosporina, sobre todo cuando hay manifestaciones clínicas de toxicidad por este fármaco, como hipercalcemia, hipertensión arterial o un aumento mínimo en la concentración de ciclosporina, demostrado por radioinmunoanálisis. Sin embargo, la elevación persistente en la concentración de creatinina justifica la realización de biopsia del aloinjerto renal para evaluar con más precisión la etiología de la disfunción renal; los resultados de la biopsia a menudo sugieren tratamientos alternativos que tienen una actividad antirrechazo más específica y, al mismo tiempo, reducen al mínimo la dosis de esteroides.¹⁷⁴

Suero antilinfocitos

Los anticuerpos policlonales anticélulas T, como la globulina antilinfocítica (GAL) y la globulina antitimocítica (GAT), han sido utilizados en forma satisfactoria como agentes inmunosupresores potentes en el tratamiento del rechazo agudo¹⁷⁴ y en el tratamiento profiláctico para prevenir el rechazo.¹⁵⁵

Estas preparaciones deben administrarse por vía intravenosa a través de un catéter central. Aunque las reacciones anafilácticas ocurren en muy raras ocasiones, las reacciones alérgicas (v.gr., fiebre con calosfríos y mialgias) son frecuentes, y por lo general es necesaria la administración previa de esteroides, antihistamínicos y acetaminofén. Se ha informado del desarrollo de anemia hemolítica, trombocitopenia y enfermedad del suero con la administración de anticuerpos policlonales antilinfocitos.

Los sueros antilinfocitos son preparaciones obtenidas de varios animales, por lo que cada lote de antisuero tiene una potencia y una toxicidad diferentes. Además, no existen pruebas in vitro seguras para evaluar el efecto inmunosupresor potencial de los sueros policlonales.

La determinación inmunológica de las concentraciones de células T en sangre periférica ha resultado muy útil en la vigilancia de los pacientes que reciben GAT como tratamiento primario en el rechazo del aloinjerto. La disminución en la concentración de células T a menos del 10 por ciento del valor determinado antes del tratamiento correlaciona bien con la mejoría en la función del aloinjerto. La dosis habitual de GAT varía de 10 a 15 mg/kg de peso corporal/día y se administra durante siete a 10 días consecutivos.¹⁷⁴

Los estudios acerca de la administración de sueros antilinfocitos en combinación con ciclosporina muestran una incidencia inaceptable de neoplasias y de infecciones virales y por gérmenes oportunistas; por lo tanto, en la institución de los autores se omitió la ciclosporina y se redujo la dosis de azatioprina durante el tratamiento con GAT.¹⁷⁵

Anticuerpos monoclonales

La aplicación de la tecnología de hibridomas ha dado como resultado la producción de anticuerpos monoclonales antilinfocitos puros en grandes cantidades. El tratamiento con anticuerpos monoclonales tiene muchas ventajas sobre los sueros policlonales, incluyendo la especificidad definida y precisa, la variabilidad mínima de un lote a otro y la posibilidad de administrar una cantidad mucho menor de proteínas extrañas.¹⁷⁶

El anticuerpo monoclonal OKT3 es el único anticuerpo disponible en el comercio que ha demostrado eficacia en el rechazo agudo. Ha sido administrado en pacientes que reciben prednisona, azatioprina o prednisona y ciclosporina.^{174,176,177} El OKT3 reacciona de manera específica con la estructura de reconocimiento del antígeno CD3 de las células T humanas y bloquea la función efectora de las células T

que intervienen en el rechazo del aloinjerto.¹⁷⁴ Debido a que reacciona solo con T3, el OKT3 tienen especificidad absoluta para los timocitos y las células T maduras.

La mayoría de las reacciones ocurren después de la administración de la primera dosis. Se han observado una serie de efectos colaterales, incluyendo calosfríos, fiebre, náusea, vómito, diarrea, exantema, prurito, cefalea y fotofobia.^{174,178} Los episodios de edema pulmonar agudo que ponen en peligro la vida han sido de mayor importancia. Estos episodios ocurrieron en pacientes trasplantados con oliguria que tuvieron un aumento importante de peso en la semana previa a la administración del fármaco. Los pacientes con función ventricular izquierda ligeramente compensada antes del tratamiento con OKT3 pueden desarrollar insuficiencia ventricular franca durante el síndrome agudo. Es obligatorio tomar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con OKT3. Cuando el paciente tiene sobrecarga de líquidos y oliguria, deberá realizarse diálisis antes de comenzar con la administración del OKT3 para evitar la descompensación cardíaca.

Las dos limitaciones principales del tratamiento con OKT3 con los episodios de rechazo subsecuentes, que se presentan hasta en el 50 por ciento de los pacientes a pesar del tratamiento, y el desarrollo de anticuerpos antimurino, que en algunos casos impide el segundo ciclo de tratamiento con OKT3. Se ha observado una incidencia elevada de trastornos linfoproliferativos (i.e., linfomas relacionados con el VEB) en pacientes con trasplantes cardíacos tratados con OKT3.¹⁷⁹ Al igual que en el tratamiento con GAT (ver antes), este hallazgo preocupante ocurrió en pacientes con inmunosupresión muy importante (i.e., en aquéllos que recibían azatioprina, ciclosporina y prednisona). Es una norma de la institución de los autores omitir o disminuir en forma notable la dosis de ciclosporina durante el tratamiento con OKT3.¹⁷⁶

Los estudios realizados en animales y las primeras investigaciones en humanos indican que otro anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-2 pueden prevenir con eficacia el rechazo de los aloinjertos renales.¹⁸⁰⁻¹⁸² A diferencia del anticuerpo OKT3, este anticuerpo monoclonal reacciona de manera específica solo con las células T activadas, respetando de esta forma a las células T que no participan en la respuesta de rechazo. El anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la IL-2 parece producir menos efectos colaterales que la globulina antitimocítica de conejo.¹⁸² Esta información es preliminar y es necesario efectuar estudios adicionales.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

La principal causa de muerte en el paciente con trasplante son las infecciones. Las cardiopatías, la insuficiencia hepática y las enfermedades malignas, sobre todo el carcinoma de células epidermoides y el linfoma, adquieren mayor importancia cinco años después del trasplante.^{183,184}

Las infecciones ocurren durante tres periodos distintos [*ver figura 7*].¹²⁴ En el primer mes después del trasplante, los pacientes suelen sufrir dos tipos de infecciones: las infecciones adquiridas por transfusiones antes del trasplante, como la hepatitis B y la hepatitis C, y las infecciones posoperatorias

típicas, como la neumonía por aspiración, las infecciones de las heridas o la sepsis relacionada con el catéter. Las infecciones por microorganismos oportunistas son poco frecuentes durante este periodo; su presencia indica un riesgo nosocomial muy importante. Se han notificado epidemias de aspergilosis invasora, Enfermedad de los Legionarios y neumonía por gram negativos (causadas por la dispersión de estos microorganismos en forma de aerosol dentro del hospital), en los pacientes con trasplante durante el primer mes de evolución.¹²⁴

Figura 7
Infecciones en trasplante renal

El segundo periodo de infecciones ocurre entre el primero y el sexto mes después del trasplante. Durante este periodo el paciente tiene el riesgo más alto de desarrollar infecciones por oportunistas, ya que el grado y la duración del tratamiento inmunosupresor han producido un efecto muy importante en las defensas del huésped. La inmunosupresión y el rechazo ocasionan la aparición de herpesvirus, sobre todo citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr. Estos virus deprimen de manera notable las defensas del huésped, aumentando el estado neto de inmunosupresión. Las infecciones causadas por patógenos oportunistas como *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes* y diversos hongos ocurren en forma característica en este periodo.

Durante este periodo también ocurren infecciones del aparato urinario, que producen una incidencia alta de pielonefritis del trasplante y bacteremia. El tratamiento profiláctico con trimetoprim (en dosis de 160 mg) y sulfametoxazol (en dosis de 800 mg), disminuye la incidencia de formas incipientes y graves de infecciones del aparato urinario por gram negativos del 34 por ciento hasta casi el cero por ciento; el tratamiento comienza cuando se retira la sonda de Foley y continúa durante cuatro a seis meses.^{124,185} En pacientes alérgicos a la sulfonamida puede administrarse trimetoprim o la ciprofloxacina sin dificultad.

El tercer periodo de infecciones comienza seis meses después del trasplante. Las complicaciones comunes durante este periodo son las siguientes:

1. Complicaciones ocasionadas por infecciones virales crónicas que han progresado por el estado de inmunosupresión, por ejemplo: coriorretinitis por CMV, hepatitis B progresiva, carcinoma hepatocelular por hepatitis B o enfermedades linfoproliferativas relacionadas con el VEB.
2. Infecciones semejantes a las observadas en la comunidad. Estas enfermedades se observan con mayor frecuencia en pacientes con inmunosupresión mínima y función renal satisfactoria.
3. Infecciones por oportunistas, que por lo general ocurren en pacientes con pobre función del aloinjerto e inmunosupresión excesiva.

En la actualidad el rechazo y las infecciones son consideradas como parte del mismo problema. Cualquier medida que permita la disminución del tratamiento inmunosupresor estará relacionada con una incidencia menor de infecciones. Por otra parte, los métodos que disminuyen la incidencia de infecciones permiten el uso de una inmunosupresión más intensiva. Se han hecho considerables adelantos para prevenir las infecciones que se originan de complicaciones técnicas y los riesgos nosocomiales de mayor importancia. Por ejemplo, la incidencia de aspergilosis disminuyó en forma notable con la instalación de unidades de filtración de partículas de aire de alta eficacia (HEPA, por sus siglas en inglés, n. del t.). La disponibilidad del aciclovir ha producido mejoría sintomática en pacientes con infección activa por virus herpes simple. El uso profiláctico de fármacos antimicóticos como la nistatina y el clotrimazol ha evitado el desarrollo excesivo de *Candida* en la orofaringe y en el tubo digestivo en pacientes que reciben dosis altas de inmunosupresores y agentes antimicrobianos. El reto actual es el desarrollo de métodos para el tratamiento de las infecciones por CMV y hongos.

Bibliografía

1. Keshaviah P: Technology and application of hemodialysis. The Principles and Practice of Nephrology , 2nd ed. Jacobson H, Striker K, Klahr S, Eds. Mosby Year-Book, St. Louis, 1995, p 654
2. Van Stone JC, Daugirdas JT, Hemodialysis: physiologic principles. Handbook of Dialysis, 2nd ed. Daugirdas JT, Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 13
3. Schulman G, Hakim RM: Complications of hemodialysis. The Principles and Practice of Nephrology , 2nd ed. Jacobson H, Striker K, Klahr S, Eds. Mosby Year-Book, St. Louis, 1995, p 673
4. Schwab S: Hemodialysis vascular access. The Principles and Practice of Nephrology, 2nd ed. Jacobson H, Striker K, Klahr S, Eds. Mosby Year-Book, St. Louis, 1995, p 683
5. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, et al: Chronic hemodialysis using venipuncture and surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 275:1089, 1966
6. Cole JJ, Hickman RO, Dennis MB Jr, et al: Introductory address: permanent circulatory access, past, present, and future. Access Surgery .Kootstra G, Jörning PJ, Eds. George A. Bogden & Son, Ridgewood, NJ, 1983, p 1
7. Bergstrom J: Hemodialysis: Does the membrane matter? Seminars in Dialysis 2:7, 1988

8. Kaufman AM, Godmere RO, Levin NW: Dialysis reuse. Handbook of Dialysis, 2nd ed. Daugirdas JT , Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 137
9. Hakim RM: Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility (editorial). Kidney Int 44:484, 1993
10. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. N Engl J Med 331:1338, 1994
11. Hakim RM, Tolckoff-Rubin N, Himmelfarb J, et al: A multicenter comparison of biocompatible and bioincompatible membranes in the treatment of acute renal failure. J Am Soc Nephrol 5:394, 1994
12. Schiff H, Lang SM, König A, et al: Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. Lancet 344:570, 1994
13. Carvana RJ, Keep DM: Anticoagulation. Handbook of Dialysis, 2nd ed. Daugirdas JT, Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 121
14. Swartz RD, Port FK: Preventing hemorrhage in high risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. Kidney Int 16:513, 1979
15. Zusman RM, Rubin RH, Cato AE, et al: Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole anti-thrombotic agent. N Engl J Med 304:934, 1981
16. Pinnick RV, Weigmann TB, Diederich DA: Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. N Engl J Med 308:258, 1983
17. Caruana RJ: Heparin free dialysis: comparative data and results in high risk patients. Kidney Int 31:1351, 1987

18. Ward M, Mehta R: Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* 43(S41):S237, 1993
19. Weiner MW: Acetate metabolism during hemodialysis. *Artif Organs* 6:370, 1982
20. Hampl H, Klopp H, Wolfgruber M, et al: Advantages of bicarbonate hemodialysis. *Artif Organs* 6:410, 1982
21. Man NK, Fournier G, Thireau P, et al: Effect of bicarbonate-containing dialysate on chronic hemodialysis patients: a comparative study. *Artif Organs* 6:421, 1982
22. Kirkendol PL, Devia CJ, Bower JD, et al. A comparison of the cardiovascular effects of sodium acetate, sodium bicarbonate and other potential sources of fixed base in hemodialysate solutions. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:399, 1977
23. Leenen FH, Buda AJ, Smith DL, et al: Hemodynamic changes during acetate and bicarbonate hemodialysis. *Artif Organs* 8:411, 1984
24. Uldall PR, Kennedy I, Craske H, et al: A double-blind controlled trial of acetate versus bicarbonate dialysate. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 10:220, 1980
25. Graefe U, Milutinovich J, Follette WC, et al: Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Ann Intern Med* 88:332, 1978
26. Bregman H, Daugirdas JJ, Ing TS: Complications during hemodialysis. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 149
27. Winchester JF: Use of dialysis and hemoperfusion in treatment of poisoning. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 553
28. Friedman EA, Londin AP: Outcome and complications of chronic hemodialysis. *Diseases of the Kidney*, 5th ed. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1992, p 3069

29. Fraser CL, Arieff AI: Nervous system manifestations of renal failure. Diseases of the Kidney, 5th ed., Vol 3. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1992, p 2789
30. Arieff AI, Massry SG, Barrientos A, et al: Brain water and electrolyte metabolism in uremia: effects of slow and rapid hemodialysis. *Kidney Int* 4:177, 1973
31. Arieff AI, Guisado R, Massry SG, et al: Central nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis. *J Clin Invest* 58:306, 1976
32. Rodrigo F, Shideman J, McHugh R, et al: Osmolality changes during hemodialysis: natural history, clinical correlations, and influence of dialysate glucose and intravenous mannitol. *Ann Intern Med* 86:554, 1977
33. Daugirdas J: Preventing and managing hypotension. *Seminars in Dialysis* 7:276, 1994
34. Keshaviah P, Shapiro FL: A critical examination of dialysis-induced hypotension. *Am J Kidney Dis* 2:290, 1982
35. Blagg CR: Acute complications associated with hemodialysis. *Replacement of Renal Function by Dialysis*, 2nd ed. Drukker W, Parsons FM, Maher JF, Eds. Martinus Nijhoff, Boston, 1989, p 750
36. Said R, Quintanilla A, Levin N, et al: Acute hemolysis due to profound hypo-osmolality: a complication of hemodialysis. *Journal of Dialysis* 1:447, 1977
37. Fortner RW, Nowakowski A, Carter CB, et al: Death due to overheated dialysate during dialysis. *Ann Intern Med* 73:443, 1970
38. Bommer J, Ritz E: Water quality: a neglected problem in hemodialysis. *Nephron* 46:1, 1987
39. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35:134, 1989

40. Stivelman J: Optimization of iron therapy in hemodialysis patients treated with r-HuEPO. *Seminars in Dialysis* 7:288, 1994

41. Macdougall IC: Monitoring of iron status and iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3:620, 1994

42. Manzler AD, Schreiner A W: Copper-induced acute hemolytic anemia: a new complication of hemodialysis. *Ann Intern Med* 73:409, 1970

43. Kjellstrand CM, Eaton JW , Yawata Y, et al: Hemodialysis in dialyzed patients caused by chloramines. *Nephron* 13:427, 1974

44. Neilan BA, Ehlers SM, Kolpin CF, et al: Prevention of chloramine-induced hemolysis in dialyzed patients. *Clin Nephrol* 10:105, 1978

45. Orringer EP, Mattern WD: Formaldehyde-induced hemolysis during chronic hemodialysis. *N Engl J Med* 294:1416, 1976

46. Donbrowski J, Kelvin K, Burnatowska-Hledin M, et al: Microcytic anemia and aluminum toxicity. *Kidney Int* 27:128, 1985

47. Eschbach JW , Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 28:1, 1985

48. Watson AJ: Adverse effects of therapy for the correction of anemia in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 9:30, 1989

49. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, et al: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 2:1175, 1986

50. Eschbach JW , Egrie JC, Downing MR,et al: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med 316:73, 1987
51. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. Ann Intern Med 111:992, 1989
52. Nissenson AR, Nimer SD, Wolcott DL: Recombinant human erythropoietin and renal anemia: molecular biology , clinical efficacy, and nervous system effects. Ann Intern Med 114:402. 1991
53. Moia M, Mannucci PM, Vizzoto L, et al: Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. Lancet 2:1227, 1987
54. Delano BG: What will be the impact of erythropoietin on chronic dialysis. Seminars in Dialysis 2:81, 1989
55. Lundin P A: Quality of life: subjective and objective improvements with recombinant human erythropoietin therapy. Semin Nephrol 9:22, 1989
56. Wolcott DL, Schweitzer S, March JT , et al: Recombinant erythropoietin improves cognitive function and quality of life of chronic hemodialysis patients. Kidney Int 33:248, 1988
57. Nissenson AR, Marsh JT, Brown WS, et al: Recombinant erythropoietin improves brain function in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 33:238, 1988
58. Delano BG, Lundin P, Galonsky R, et al: Dialyzer urea and creatinine clearance not significantly changed in rHuEpO treated maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 33:219, 1988
59. Stivelman JC, Van Wyck DB, Kirlin LF, et al: Use of recombinant erythropoietin. rHuEpO with high flux dialysis does not worsen azotemia or shorten access survival. Kidney Int 33:239, 1988
60. Casati S, Passerini P, Campise MR, et al: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. Br Med J 295:1017, 1987

61. Whitaker W: Some effects of severe chronic anaemia on the circulatory system. *QJ Med* 25:175, 1956
62. Raine AE: Hypertension, blood viscosity , and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1:97, 1988
63. Ogden DA: What will be the impact of erythropoietin on chronic dialysis. *Seminars in Dialysis* 2:80, 1989
64. Acchiardo S: What will be the impact of erythropoietin on chronic dialysis. *Seminars in Dialysis* 2:78, 1989
65. McCarthy J: Erosive spondyloarthropathy in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 2:4, 1988
66. Kleinman KS, Coburn JW: Amyloid syndromes associated with hemodialysis. *Kidney Int* 35:567, 1989
67. Alfrey AC: Aluminum intoxication (editorial). *N Engl J Med* 310:1113, 1984
68. Alfrey AC: Phosphate, aluminum, and other elements in chronic renal disease. *Diseases of the Kidney* , 5th ed. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1991 p 3153
69. Kaehny WD, Hegg AP, Alfrey AC: Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *N Engl J Med* 296:1389, 1977
70. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 294:184, 1976
71. Andress DL, Nebeker HG, Ott SM, et al: Bone histologic response to deferoxamine in aluminum-related bone disease. *Kidney Int* 31:1344, 1987

72. Wills MR, Savory J: Aluminum poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anaemia. *Lancet* 2:29, 1983
73. Short AI, Winney RJ, Robson JS: Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminum intoxication. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 17:226, 1980
74. O'Hare JA, Murnaghan DJ: Reversal of aluminum-induced hemodialysis anemia by low-aluminum dialysate. *N Engl J Med* 306:654, 1982
75. DeBroc ME, D'Haese PC, VanderVyver FL: Aluminum toxicity. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1988, p 397
76. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM: Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 101:775, 1984
77. Coburn JW, Salusky IB: Control of serum phosphorus in uremia (editorial). *N Engl J Med* 320:1140, 1989
78. Milliner DS, Hercz G, Miller JH, et al: Clearance of aluminum by hemodialysis: effect of desferrioxamine. *Kidney Int* 29(suppl):S100, 1986
79. Delmez J, Weerts C, Lewis-Finch J, et al: Accelerated removal of deferoxamine mesylate-chelated aluminum by charcoal hemoperfusion in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 13:308, 1989
80. Felsenfeld A, Rodriguez M, Coleman M, et al: Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum-associated bone disease. *Kidney Int* 35:1371, 1989
81. Sherrard DJ, Andress DL: Renal osteodystrophy of chronic renal failure. *Diseases of the Kidney*, 4th ed. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1988, p 3035
82. Malluche HH, Smith AJ, Abreo K, et al: The use of deferoxamine in the management of aluminum accumulation in bone in patients with renal failure. *N Engl J Med* 311:140, 1984

83. Windus DW, Stokes TJ, Julian BA, et al: Fatal *Rhizopus* infections in hemodialysis patients receiving deferoxamine. Ann Intern Med 107:678, 1987
84. Boelgaert JR, van Roost GF, Vergauwe PL, et al: The role of desferrioxamine in dialysis-associated mucormycosis: report of three cases and review of the literature. Clin Nephrol 29:261, 1988
85. Sombolos K, Kalekou H, Barboutis K, et al: Fatal phycomycosis in a hemodialyzed patient receiving deferoxamine. Nephron 49:169, 1988
86. Laird NM, Berkey CS, Lowrie EG: Modeling success or failure of dialysis therapy: the National Cooperative Dialysis study. Kidney Int 23(suppl):S101, 1983
87. Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. Kidney Int 28:526, 1985
88. Goldstein M, Tindal KK, Levin A, Stinebaugh BJ: Adequacy of hemodialysis: assessment and achievement. The Principles and Practice of Nephrology , 2nd ed. Jacobson H, Striker K, Klahr S, Eds. Mosby Year-Book, St. Louis, 1995, p 749
89. Held PJ, Levin NW , Bovbjerg RR, et al: Mortality and duration of hemodialysis treatment. JAMA 265:871, 1991
90. Berger EE, Lowrie EG: Mortality and the length of dialysis. JAMA 265:909, 1991
91. Gotch FA, Yarian S, Keen M: A kinetic survey of US hemodialysis prescriptions. Am J Kidney Dis 15:511, 1990
92. Basile C, Casino F, Lopez T: Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates Kt/V in a simple and accurate way. Am J Kidney Dis 15:40, 1990
93. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, et al: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 329:1001, 1993

94. Morbidity and Mortality of Dialysis. NIH Consensus Statement Vol 11, No 2, Nov 1-3, 1993
95. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL: Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 26:220, 1995
96. US Renal Data System 1995: Annual Data Report. Am J Kidney Dis 26 (suppl 2):4, 1995
97. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP Jr, et al: The quality of life of patients with end-stage renal disease. N Engl J Med 312:553, 1985
98. Eisewald K: Mismanaged care: the perils of dialysis (pts 1 through 3). New York Times, Vol CXLV:1, December 4,5,6, 1995
99. Levinsky NG, Rettig RA: The Medicare end-stage renal disease program: a report from the Institute of Medicine. N Engl J Med 324:1143, 1991
100. Burkart JM, Nolph KD: Peritoneal dialysis. Brenner and Rector's The Kidney, 5th ed, Vol 2. Brenner BM, Ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, p 2507
101. Khanna R, Oreopoulos DG: Peritoneal dialysis. Diseases of the Kidney, 5th ed., Vol. 3. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1992, p 2969
102. Burkart JM: Adequacy of peritoneal dialysis: Where are we going? Blood Purif 13:180, 1995
103. Churchill D: Adequacy of peritoneal dialysis: Kidney Int 46 (suppl 48):S-2, 1994
104. Maiorca R, Vonesh E, Cancarini GC: A six-year comparison of patient and technique survivals in CAPD and hemodialysis. Kidney Int 34:518, 1988

105. Keane WF , Everett ED, Golper T, et al: Peritoneal dialysis-related peritonitis: treatment recommendations, 1993 update, Perit Dial Int 13:14, 1993
106. Churchill DN: CAPD peritonitis: a critical appraisal of prophylactic strategies. Seminars in Dialysis 4:94, 1991
107. Leehey DJ, Gandhi VC, Daugirdas JT: Peritonitis, Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS, Eds, Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 338
108. Holley JL, Moss AH: A prospective evaluation of blood culture versus standard plate techniques for diagnosing peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 13:184, 1989
109. Vas S: Therapy of candida peritonitis in CAPD. Seminars in Dialysis 2:190, 1989
110. Johnson RJ, Ramsey PG, Gallagher N, et al: Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis: incidence, clinical features, and prognosis. Am J Nephrol 5:169, 1985
111. Struijk DG, Krediet RT, Boeschoten EW, et al: Antifungal treatment of *Candida* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, Am J Kidney Dis 9:66, 1987
112. Levine J, Bernard DB, Idelson BA, et al: Fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis: successful treatment with fluconazole, a new orally active antifungal agent, Am J Med 86:825, 1989
113. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, et al: The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. J Am Soc Nephrol 6:1, 1995
114. McKay DB, Milford EL, Sayegh MH: Clinical aspects of renal transplantation. Brenner BM, Ed, Brenner and Rector's The Kidney, 5th ed., Vol 2. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 2602

115. Rovelli M, Palmer D, Vossler E, et al: Noncompliance in organ transplant recipients. XII International Congress of the Transplantation Society, Book II, 1988, p 128
116. Surman OS: Psychiatric aspects of organ transplantation. *Am J Psychiatry* 146:972, 1989
117. Delmonico FL, Cosimi AB, Russell PS: Renal transplantation in the older age group. *Arch Surg* 110:1107, 1975
118. Cameron JS: Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 34:237, 1982
119. Mathew TH: Recurrence of disease following renal transplantation, *Am J Kidney Dis* 12:85, 1988
120. Dantal J, Giral M, Hoormant M, et al: Glomerulonephritis recurrences after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4:146, 1995
121. Amend WJ Jr, Vincenti F, Feduska NJ, et al: Recurrent systemic lupus erythematosus involving renal allografts, *Ann Intern Med* 94:444, 1981
122. Bumgardner GL, Mauer SM, Payne W, et al: Single-center 1-15-year results of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transplantation* 46:703, 1988
123. Vincenti F, Biava C, Tomlanovitch S, et al: Inability of cyclosporine to completely prevent the recurrence of focal glomerulosclerosis after kidney transplantation, *Transplantation* 47:595, 1989
124. Rubin RH: Infection in the organ transplant recipient, *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 629
125. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, et al: Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 123:18, 1995

126. Perkins DL, Carpenter CB: Immunobiology of transplantation, Brenner and Rector's The Kidney, 5th ed., Vol 2. Brenner BM, Ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, p. 2576
127. Strom TB, Tilney NL: Immunobiology and immunopharmacology of graft rejection. Diseases of the Kidney, 5th ed., Vol 3, Schrier RW, Gottschalk CW, Eds, Little, Brown & Co, Boston, 1992, p 2879
128. Colombe BW, Garovoy MR: Clinical histocompatibility testing. Contemporary Issues in Nephrology. Milford EL, Brenner BM, Stein JH, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1989, p 21
129. Cats S, Terasaki P, Perdue S, et al: Effect of HLA typing and transfusions on cyclosporine-treated renal allograft recipients (letter), N Engl J Med 311:675, 1984
130. Opelz G: Effect of HLA matching in 10,000 cyclosporine-treated cadaver kidney transplants, Transplant Proc 19:641, 1987
131. Takiff H, Cook DJ, Himaya Ns, et al: Dominant effect of histocompatibility on ten-year kidney transplant survival, Transplantation 45:410, 1988
132. Jones J, Payne WD, Matas AJ: The living donor-risks, benefits, and related concerns. Transplant Rev 7:115, 1993
133. Anderson CF, Velosa JA, Frohnert PP, et al: The risks of unilateral nephrectomy: status of kidney donors 10 to 20 years postoperatively. Mayo Clin Proc 60:367, 1985
134. Talseth T, Fauchald P, Skrede S, et al: Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. Kidney Int 29:1072, 1986
135. Levey AS, Hou S, Bush HL Jr: Kidney transplantation from unrelated living donors: time to reclaim a discarded opportunity. N Engl J Med 314:914, 1986
136. Terasaki PI, Cecka M, Gjertson DW, et al: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. N Engl J Med 333:333, 1995

137. Light JA, Metz S, Oddenino K, et al: Donor-specific transfusion with diminished sensitization. *Transplantation* 34:352, 1982
138. Anderson CB, Jendrisak MD, Flye MW , et al: Renal allograft recipient immunomodulation by concomitant immunosuppression and donor-specific transfusions. *Transplant Proc* 20:1074, 1988
139. Suthanthiran M, Strom TB: Renal transplantation. *N Engl J Med* 331:365, 1994
140. Helderman JH: Principles and practices of renal transplant rejection. *The Principles and Practice of Nephrology* , 2nd ed. Jacobson H, Striker K, Klahr S, Eds. Mosby Year-Book, St. Louis, 1995, p 811
141. Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 321:1725, 1989
142. Calne RY, White DJ, Thiru S, et al: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2:1323, 1978
143. Cyclosporin A as sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors: preliminary results of a European multicentre trial. *Lancet* 2:57, 1982
144. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309:809, 1983
145. Hall BM, Tiller DJ, Hardie I, et al: Comparison of three immunosuppressive regimens in cadaver renal transplantation: long-term cyclosporine, short-term cyclosporine followed by azathioprine and prednisolone, and azathioprine and prednisolone without cyclosporine. *N Engl J Med* 318:1499, 1988
146. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, et al: Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 101:667, 1984

147. Merion RM, White DJ, Thiru S. Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation. N Engl J Med 310:148, 1984
148. Showstack J, Katz P, Amend W, et al: The effect of cyclosporine on the use of hospital resources for kidney transplantation. N Engl J Med 321:1086, 1989
149. Kahan BD, Grevel J: Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. Transplantation 46:631, 1988
150. Jensen CWB, Flechner SM, Van Buren CT, et al: Exacerbation of cyclosporine toxicity by concomitant administration of erythromycin Transplantation 43:263, 1987
151. East C, Alivizatos PA, Grundy SM, et al: Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation (letter). N Engl J Med 381:47, 1988
152. Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, et al: Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin (letter). N Engl J Med 318:46, 1988
153. Thompson JF, Chalmers DHK, Hunnisett AGW, et al: Nephrotoxicity of trimethoprim and cotrimoxazole in renal allograft recipients treated with cyclosporine. Transplantation 36:204, 1983
154. Keown P: New options in pharmacologic immunosuppression. Transplantation 11:1, 1995
155. Sommer BG, Henry M, Ferguson RM: Sequential antilymphoblast globulin and cyclosporine for renal transplantation. Transplantation 43:85, 1987
156. Opelz G: Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. Transplantation 60:1220, 1995
157. Shulman H, Striker G, Deeg HJ, et al: Nephrotoxicity of cyclosporin A after allograft marrow transplantation: glomerular thromboses and tubular injury. N Engl J Med 305:1392, 1981

158. Van Buren D, Van Buren CT, Flechner SM, et al: De novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine. *surgery* 98:54, 1985
159. Myers BD, Rose J, Newton L, et al: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699, 1984
160. Palestine AG, Austin HA 3rd, Balow JE, et al: Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med* 314:1293, 1986
161. Pericao N, Dadan J, Remuzzi G: Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporine in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1:76, 1990
162. Beveridge T, Krupp P, McKibbin C: Lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine therapy (letter). *Lancet* 1:788, 1984
163. Penn I: Cancers following cyclosporine therapy. *Transplantation* 43:32, 1987
164. Hanto DW, Gajl-Peczaiska KJ, Frizzera G, et al: Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation. Clinical, pathologic, and virologic findings and implications for therapy. *Ann Surg* 198:356, 1983
165. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine-steroid therapy. *Lancet* 1:583, 1984
166. Bierer BE: Immunosuppressive agents targeting T-cell activation pathways. Recent Developments in Transplantation Medicine: Vol. I. New Immunosuppressive Drugs. Przepiorka D, Sollinger H, Eds. Physicians & Scientists Publishing Co, Glenview, Illinois, 1994, p 9
167. Halloran PF: Aspects of allograft rejection: IV. Evaluation of new pharmacologic agents for prevention of allograft rejection. *Transplant Rev* 9:138, 1995

168. Przepiorka D: Tacrolimus: preclinical and clinical experience. Recent Developments in Transplantation Medicine: Vol. I. New Immunosuppressive Drugs. Przepiorka D, Sollinger H, Eds. Physicians & Scientists Publishing Co, Glenview, Illinois, 1994, p 29
169. Gjertson DW; Cecka JM, Terasaki PI: The relative effects of FK506 and cyclosporine on short- and long-term kidney allograft survival. Transplantation 60:1384, 1995
170. Morris RE: Rapamycin. Recent Developments in Transplantation Medicine: Vol. I. New Immunosuppressive Drugs. Przepiorka D. Sollinger H, Eds. Physicians & Scientists Publishing Co. Glenview , Illinois, 1994. p 51
171. Young CJ, Sollinger H: Mycophenolate mofetil (RS-61443). Recent Developments in Transplantation Medicine: Vol I. New Immunosuppressive Drugs. Przepiorka D, Sollinger H, Eds. Physicians & Scientists Publishing Co, Glenview, Illinois, 1994, p 93
172. Sollinger HW: Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 60:225, 1995
173. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet 345:1321, 1995
174. Delmonico FL, Tolkoff-Rubin N: Treatment of acute rejection. Contemporary Issues in Nephrology. Milford EL, Brenner RM, Stein JH, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1989, p 129
175. Rubin RH, Cosirni AB, Hirsch MS, et al: Effects of antithymocyte globulin on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. Transplantation 31:143, 1981
176. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. Ortho Multicenter Transplant Study Group. N Engl J Med 313:337, 1985

177. Norman DJ, Barry JM, Bennett WM, et al: The use of OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional anti-rejection therapy. *Am J Kidney Dis* 11:90, 1988
178. Thistlethwaite JR Jr, Stuart JK, Mayes JT, et al: Complications and monitoring of OKT3 therapy. *Am J Kidney Dis* 11: 112, 1988
179. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al: Increased incidence of lymphoproliferative disorders after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 323:1723, 1990
180. Kirkman RL, Barrett L V, Gaulton GN, et al: Administration of anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody prolongs cardiac allograft survival in mice. *J Exp Med* 162:358,1985
181. Carpenter CB, Kirkman RL, Shapiro ME, et al: Prophylactic use of monoclonal anti-IL-2 receptor antibody in cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 14(suppl 2):54, 1989
182. Souillou JP, Cantarovich D, Le Mauff B, et al: Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (33B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *N Engl J Med* 322: 1175, 1990
183. Sirnmons RG, Abress L, Anderson C: Rehabilitation after kidney transplantation. *Organ Transplantation and Replacement*. Cerilli GJ, Ed. J B Lippincott Co, Philadelphia, 1988, p 481
184. Braun WE: Long term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 37:1363, 1990
185. Tolckoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS, et al: A controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Rev Infect Dis* 4:614, 1982

Figuras

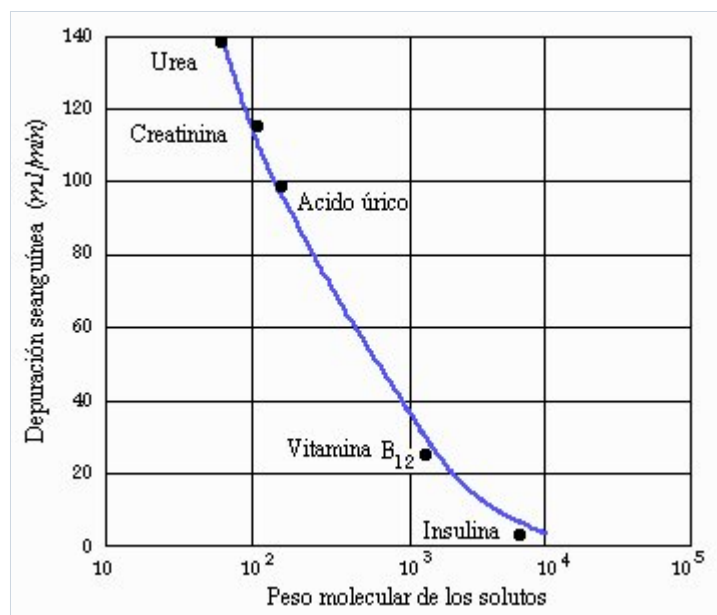


Figura 1 Eliminación de solutos por hemodiálisis. La eliminación de solutos por hemodiálisis depende del peso molecular del soluto.

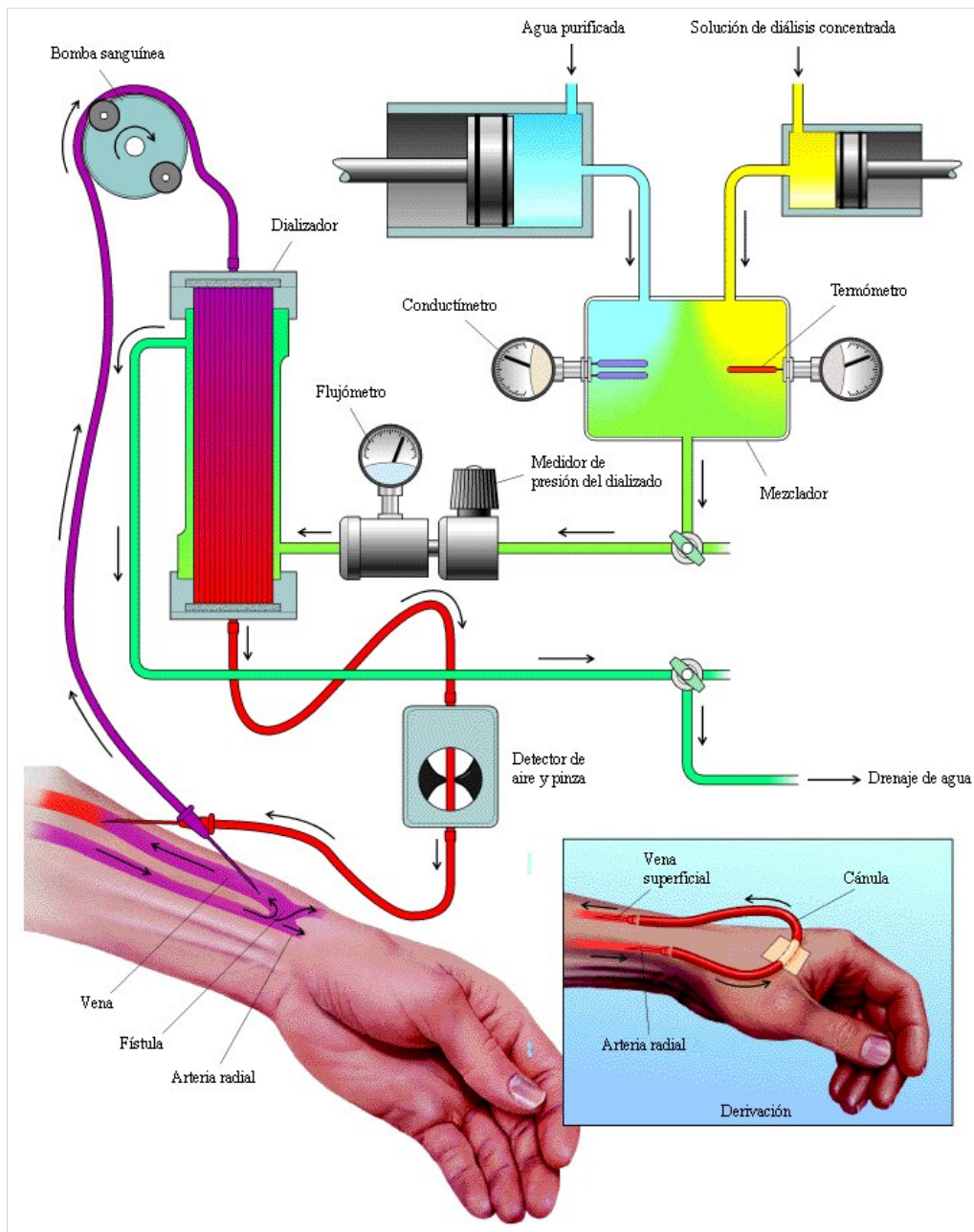


Figura 2 Equipo de hemodiálisis El equipo utilizado para hemodiálisis incluye depósitos para el agua purificada y la solución de diálisis concentrada, la unidad mezcladora que mide la conducción y la temperatura, la unidad de control de la ultrafiltración que mantiene la presión del dializado, el flujómetro, el impulsor de sangre, el cartucho de diálisis y el detector de aire. Algunos cartuchos de diálisis contienen cientos de fibras huecas a través de las cuales circula la sangre. La solución de diálisis circula alrededor de las fibras en dirección opuesta a la sangre (flujo de contracorriente). Un método alternativo para tener acceso a la circulación sanguínea periférica es la cánula (cuadro interior).

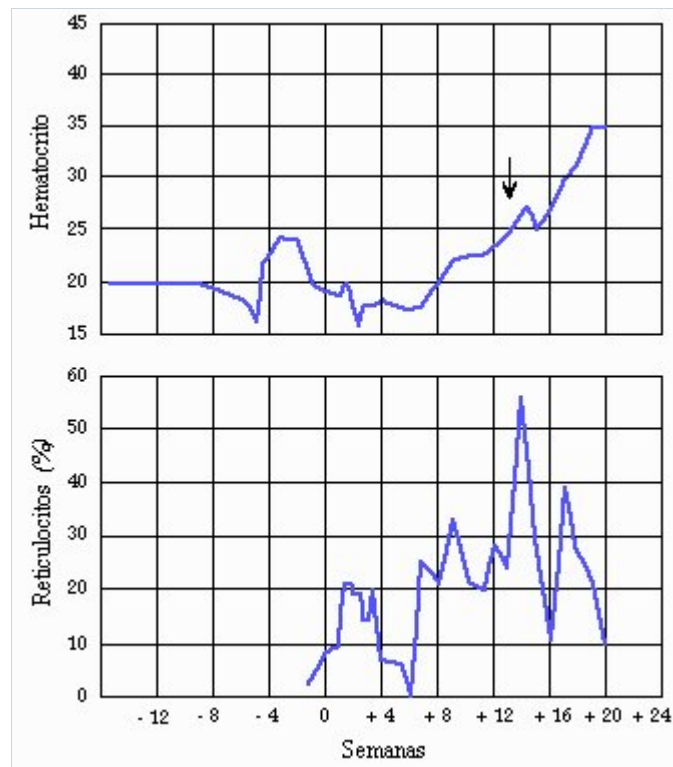


Figura 3 Administración de eritropoyetina La administración de eritropoyetina (en dosis de 50 U/kg tres veces a la semana; áreas sombreadas) puede producir deficiencia relativa de hierro, como lo demuestra el aumento en el hematocrito y en la cuenta de reticulocitos y la disminución en la saturación de transferrina (no ilustrada). El hierro dextrán por vía intravenosa (flecha) puede corregir la deficiencia.

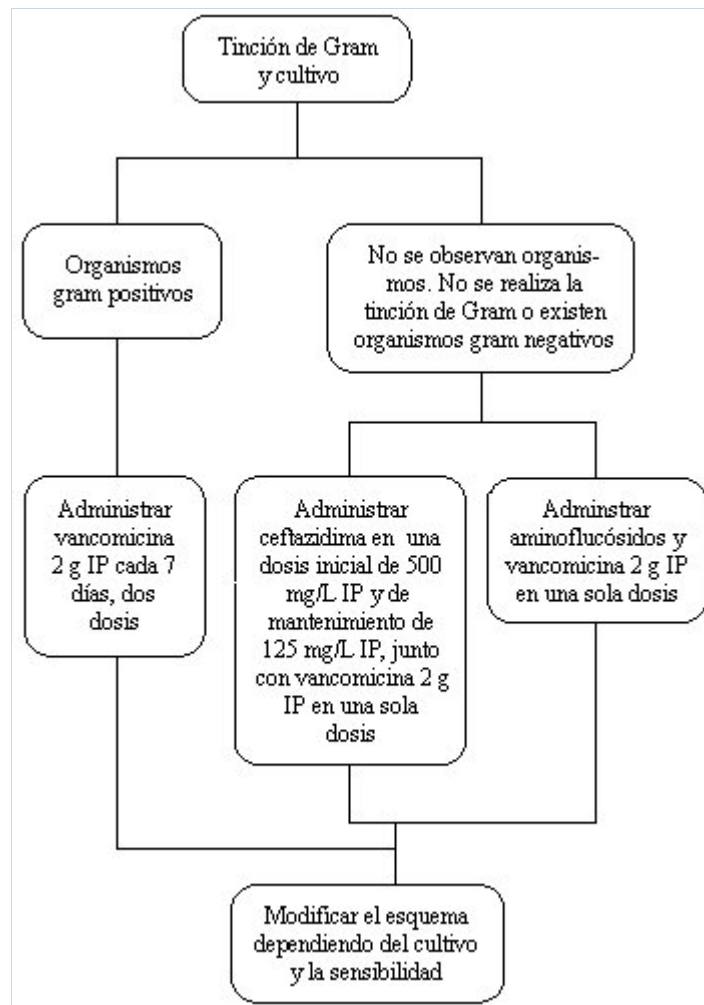


Figura 4 Tratamiento de la peritonitis Estrategia de manejo de la peritonitis con base en los resultados de la tinción de Gram del líquido peritoneal. Los aminoglucósidos gentamicina, tobramicina o netilmicina se administran en dosis intermitentes de 20 mg/L (en un cambio diario) o en dosis continua de 4 a 8 mg/L (en cada cambio). La amikacina se administra en forma intermitente en dosis de 60 mg/L o continua de 6 a 12 mg/L por dosis.

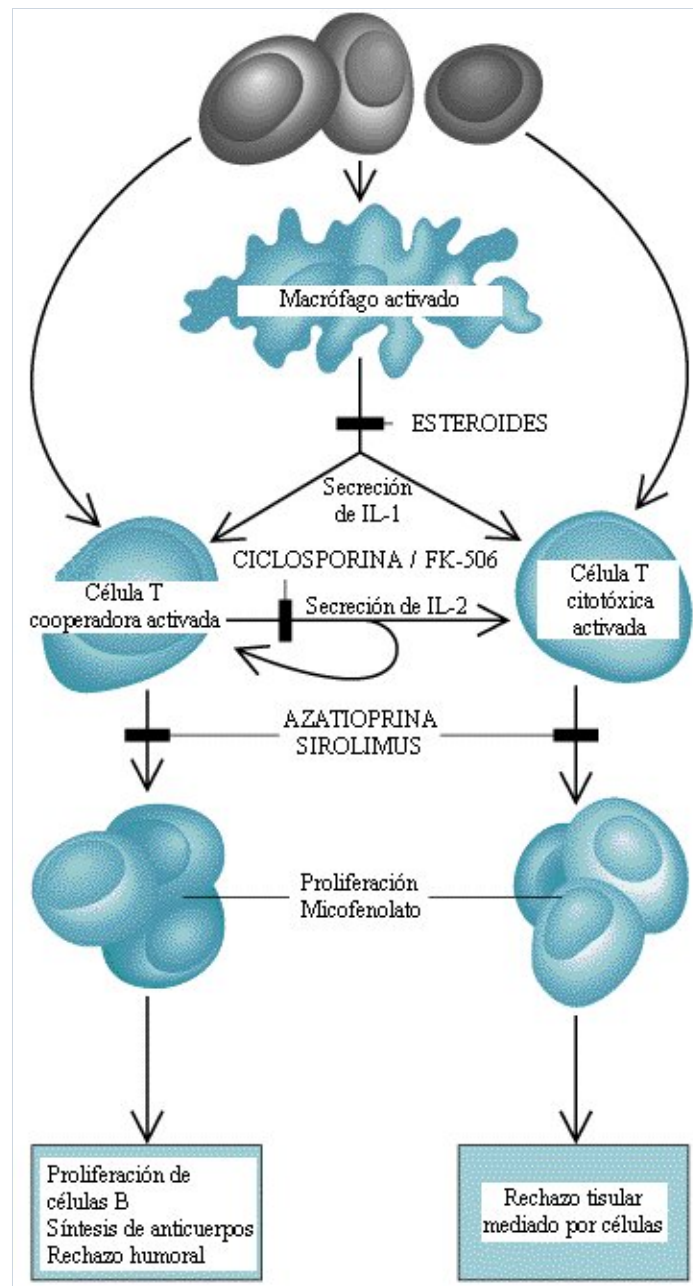


Figura 5 Inmunosupresión para evitar el rechazo del injerto Los fármacos inmunosupresores evitan el rechazo del injerto al actuar en sitios específicos del mecanismo de rechazo. Los esteroides bloquean la liberación de interleucina-1 de los macrófagos, la ciclosporina y el FK506 interfieren con la liberación de interleucina-2 de las células T cooperadoras activadas, y la azatioprina y el sirolimus impiden la proliferación de las células T cooperadoras y citotóxicas.

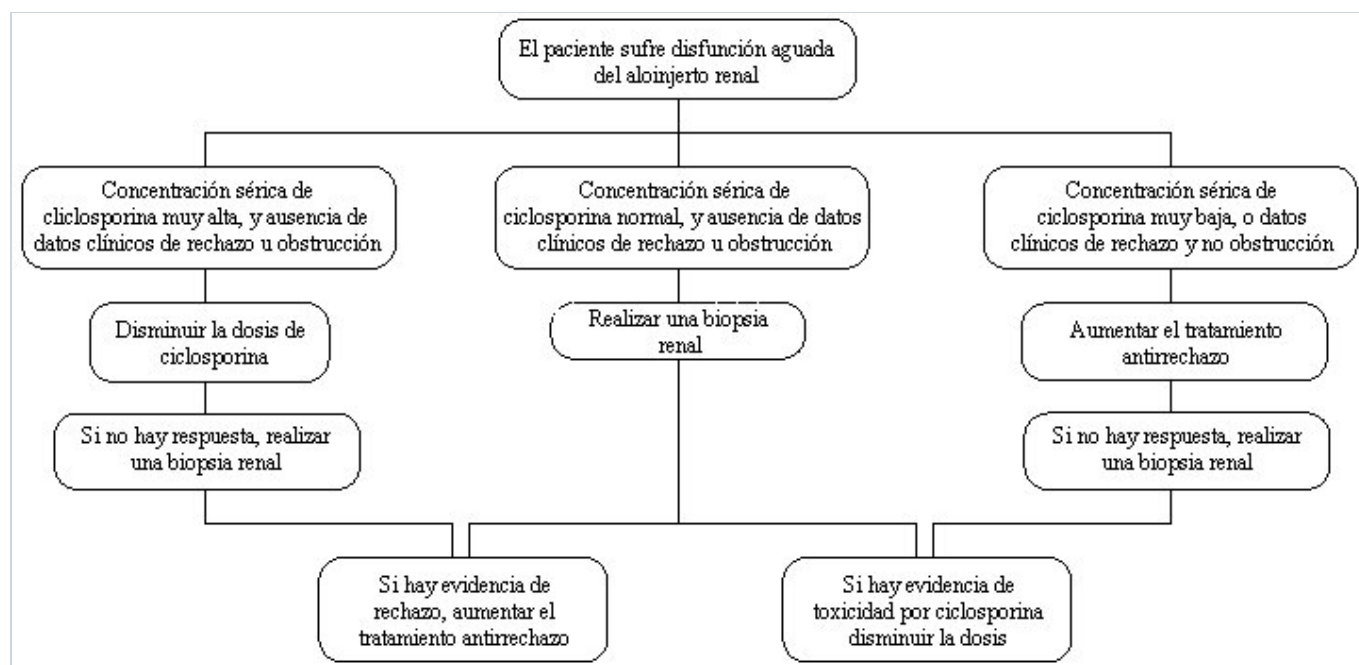


Figura 6 Evaluación del rechazo del aloinjerto renal Este algoritmo ilustra el método diagnóstico en el rechazo del aloinjerto renal.

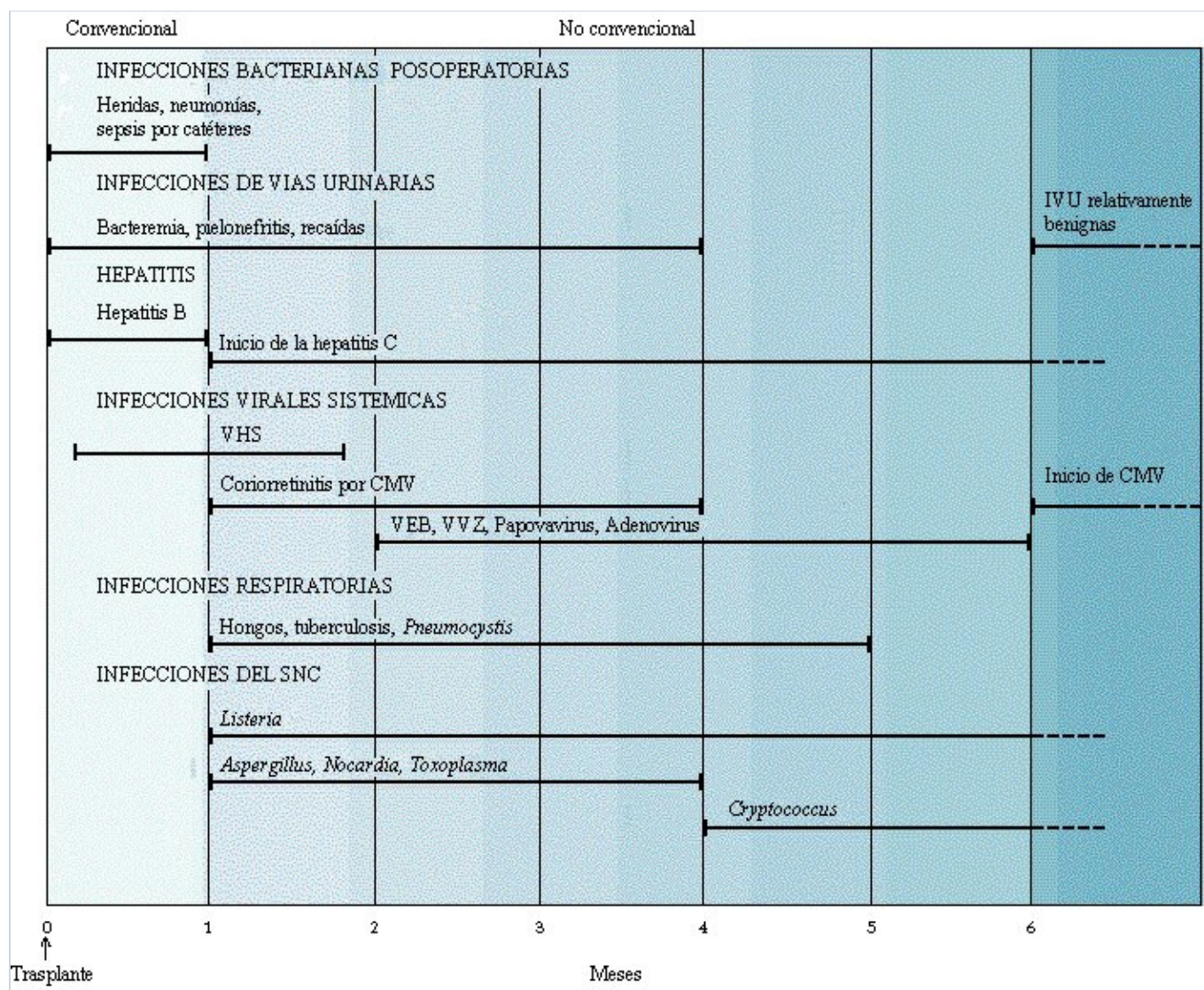


Figura 7 Infecciones en trasplante renal En receptores de trasplante renal ocurren infecciones específicas en tres periodos diferentes de tiempo. Durante el primer mes después del trasplante las infecciones más frecuentes son las adquiridas por transfusiones (v.gr., hepatitis B) o las infecciones posoperatorias típicas (v.gr., neumonía por aspiración, infección de la herida). El periodo entre el primero y el sexto mes se caracteriza por el desarrollo de infecciones por bacterias y hongos oportunistas, infecciones por herpesvirus reactivadas o recién adquiridas e infecciones del aparato urinario. Después del sexto mes ocurren infecciones por microorganismos oportunistas e infecciones virales crónicas.