



Instituto Guatemalteco de
Seguridad Social

Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia

Manejo de enfermedades asociadas a trasplante renal

Elaborado por
Grupo de Especialistas en
Nefrología

No. 186



**Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia
(GPC-BE) No. 186**

Manejo de enfermedades asociadas a trasplante renal

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas
en la Evidencia

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia
(GPC-BE)

GPC-BE No. 186 Manejo de enfermedades asociadas a trasplante renal

Edición 2025; págs. 98

IGSS, Guatemala.

Elaboración aprobada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud-IGSS

Oficio No. 9955 del 01 de julio de 2025

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia;

Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS-Guatemala

ISBN: 978-99939-56-05-1

© Derechos Reservados-IGSS-2025

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



MSc. Edson Javier Rivera Méndez
Gerente

Doctor Francisco Javier Gódinez Jerez
Subgerente de Prestaciones en Salud

Grupo de desarrollo

Dr. Josué Ismael Piedrasanta Batz

Jefe de Servicio de Trasplante Renal

Hospital General de Enfermedades

Dr. Rito Alfonso Durán Chacón

Medico Nefrólogo Especialista B

Hospital General de Enfermedades Dr. Juan

José Arévalo Bermejo

Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

Dr. Rudy Manuel López y López

Jefe de Departamento Administrativo
Departamento de Medicina Preventiva

Dr. Edgar Campos Reyes

Departamento de Medicina Preventiva
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dra. Erika López Castañeda

Departamento de Medicina Preventiva
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dra. Ana Cristina Arévalo Díaz

Departamento de Medicina Preventiva
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Declaración de conflicto de interés

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir, económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

Prólogo

¿En qué consiste la medicina basada en evidencia?

Puede resumirse como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. La práctica clínica sin la aplicación adecuada de la experiencia clínica individual carecería de la flexibilidad necesaria para adaptarse a las necesidades específicas de los pacientes, y se convertiría en un enfoque rígido y poco efectivo. La falta de actualización constante en la investigación científica comprometería la vigencia y efectividad de la práctica clínica. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible —la **evidencia**—, para aplicarla a la práctica clínica.

Por lo tanto, se puede afirmar que las **Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia** son documentos donde se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios incluyendo médicos, paramédicos, pacientes y público en general.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **nivel de evidencia** y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales (Tabla 1).

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud. Se aplica a las pruebas o estudios de investigación, como puede verse en la tabla publicada por la Universidad de Oxford (Tabla 2).

Tabla 1. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.

Nota. Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de Traumatología y Ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

Tabla 2. Niveles de evidencia*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación (all or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

Nota. Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de Traumatología y Ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

* Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

**All or none (todos o ninguno): se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

En las Guías de Práctica Clínica publicadas por el IGSS, el lector encontrará, al margen izquierdo de los contenidos, el nivel de evidencia (1a hasta 5, en números y letras minúsculas) de los resultados de los estudios que sustentan el grado de recomendación de buena práctica clínica, que se anota en el lado derecho del texto (letras A, B, C, D y √, siempre en letras mayúsculas con base en la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados. Las guías desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticos farmacológicos y otras.

Las Guías de Práctica Clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las Guías de Práctica Clínica Basada en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe). Este evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la idoneidad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**. Estos incluyen la credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una Guía de Práctica Clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento, dependerá de cada paciente en

concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí la importancia del propio juicio clínico.

Este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el cual puedan compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales —especialistas y médicos residentes— que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC-BE) que pertenece a los proyectos educativos de la Subgerencia de Prestaciones en Salud, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares publicados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctica y de fácil revisión.

Las GPC-BE aportan información valiosa y actualizada, pero no son determinantes para la incorporación de medicamento, tratamientos o procedimientos innovadores. La solicitud de inclusión, modificación o exclusión de medicamentos al Listado Básico de Medicamentos del Instituto debe realizarse de acuerdo con la normativa institucional vigente.

El IGSS tiene el privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo, esta guía con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta institución.

Comisión de Guías de Práctica Clínica, IGSS, Guatemala, 2025

Abreviaturas

ADA	Asociación Americana de la Diabetes
ARA II	Antagonistas de receptores de angiotensina II
CA	Calcioantagonistas
CMV	Infección citomegalovirus
CsA	Ciclosporina
DDPP-4	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4
DLPT	Desorden linfoproliferativo postrasplante
DMPTR	Diabetes mellitus postrasplante renal
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (por sus siglas en inglés)
GLP-1	Péptido-1 similar al glucagón
GLP-1 RA	Agonistas del receptor de GLP1
GN	Glomerulonefritis
ICFEP	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IMC	Índice de masa corporal
INC	Inhibidores de la calcineurina
IUGR	Restricción del crecimiento intrauterino (por sus siglas en inglés)
MAPA	Monitoreo de presión arterial ambulatoria
MMF	Micofenolato de mofetil
NFAT	Factor nuclear de células T activadas (por sus siglas en inglés)
NODAT	Diabetes mellitus de nueva aparición después del trasplante (por sus siglas en inglés)
PRS	Puntuación de riesgo poligénico
RTR	Receptores de trasplante renal
SASO	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
TMP-SMX	Trimetoprim-sulfametoxazol
PTOG	Prueba oral de tolerancia oral a la glucosa
TR	Trasplante renal
TZD	Tiazolidinedionas
VHC	Virus de la hepatitis C

Índice

Introducción	01
Objetivos	03
Metodología	05
Contenido	09
Anexos	69
Referencias bibliográficas	71

01

Introducción

Las enfermedades que se asocian con mayor frecuencia a pacientes con trasplante renal son diabetes mellitus, hipertensión arterial e infecciones de diversas etiologías.

Se debe tomar en cuenta que al menos del 20-38% de los pacientes que van a ser trasplantados tiene diabetes. La diabetes postrasplante renal se refiere a la diabetes recién diagnosticada en el entorno posterior al trasplante, que estuviera presente pero no detectada antes del mismo. Los receptores de trasplante de órgano sólido están en riesgo de desarrollar prediabetes/DMPTR. Este se incrementa a medida que lo hace el número de factores de riesgo.

La hipertensión (HTN) es un factor acompañante invariable en los receptores de trasplante renal (RTR), una consecuencia de HTN preexistente antes del TR, efecto adverso de los medicamentos inmunosupresores. La HTN se desarrolla hasta en el 80% de los receptores de trasplante renal. Tanto el incremento de la resistencia vascular como del volumen intravascular contribuyen al apareamiento de HTN.

El riesgo de infección en los pacientes trasplantados se determina por dos factores claves: el primero la exposición, intensidad y virulencia y tiempo de presentación a los microorganismos. El segundo es el estado de inmunosupresión del paciente. El factor específico que más contribuye al riesgo de infección en los RTR es el protocolo inmunosupresor utilizado. Es difícil encontrar un equilibrio inmunosupresor adecuado que prevenga el rechazo y, a la vez, preserve la capacidad del sistema inmunitario en la lucha contra la infección.

Las transmisiones de algunos virus son comunes o esperadas como el citomegalovirus o el de Epstein Bar, que provocan síndromes

específicos e importante morbilidad en el receptor, por lo que serán tratados específicamente.

También se toma en cuenta a las mujeres postrasplantadas embarazadas, ya que la tasa de embarazo en estas pacientes y en diálisis es de 1 y 10%. Es importante el manejo de la inmunosupresión en ellas debido a la preocupación por el riesgo teratogénico y los posibles efectos adversos. El embarazo no planificado después del trasplante puede exponer tanto a la madre como al feto al riesgo de efectos adversos y alto riesgo de aborto inducido.

Se considera necesario que las mujeres en edad fértil reciban asesoramiento anticonceptivo como parte de su atención de rutina, que debe comenzar antes del trasplante. El método anticonceptivo efectivo debe comenzar inmediatamente después del trasplante.

02

Objetivos

General

Identificar las enfermedades más frecuentes que se asocian a trasplante renal.

Específicos

- Determinar los factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus, hipertensión arterial, infecciones en pacientes con trasplante renal.
- Establecer los criterios diagnósticos de diabetes mellitus, hipertensión arterial, infecciones en pacientes con trasplante renal
- Determinar el tratamiento adecuado de diabetes mellitus, hipertensión arterial, infecciones pacientes con trasplante renal.
- Evaluar el manejo y cambios en el tratamiento de pacientes embarazadas con trasplante renal.

03 Metodología

Definición de preguntas

General

¿Cuáles son las enfermedades más frecuentes asociadas a trasplante renal?

Específicas

- ¿Por qué se desarrolla diabetes en pacientes con trasplante renal?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo de desarrollar diabetes en trasplante renal?
- ¿Cuál es el tratamiento de diabetes en pacientes con trasplante renal?
- ¿Por qué se desarrolla hipertensión arterial en pacientes con trasplante renal?
- ¿Cómo se realiza el diagnóstico de hipertensión arterial en pacientes con trasplante renal?
- ¿Cuál es la importancia de manejar la hipertensión arterial en el paciente con trasplante renal?
- ¿Cuáles son los factores que contribuyen a las infecciones postrasplante?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la pérdida del injerto en el embarazo?
- ¿Cuáles son los criterios para valorar el embarazo postrasplante renal?

Criterios de inclusión de los estudios

- Estudios con base científica confiable, en idioma español e inglés, con fechas de publicación de 2004 a 2024.
- Estudios retrospectivos, analíticos, revisión sistemática de la literatura, artículos de revisión y consenso de expertos.

Criterios de exclusión de los estudios

- Artículos y publicaciones que impliquen algún costo.

Estrategia de búsqueda: consultas electrónicas a las siguientes referencias: Google académico, www.pubmed.com, www.bjm.com, www.cochrane.org, www.clinicalevidence.com, www.hinary.org

Otras fuentes bibliográficas: revistas internacionales, libros de texto, Guías de Práctica Clínica, entre otras.

Palabras clave: trasplante renal, aloinjerto, postrasplante, receptores de trasplante renal

Población diana: personas afiliados, beneficiarias y derechohabientes que asisten a las unidades médicas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Usuarios de la guía: profesionales médicos generales, residentes y especialistas, personal de enfermería y paramédico.

Limitaciones en la revisión de la literatura

Plataformas con costo para el acceso a artículos.

Tiempo para reuniones del grupo por actividades laborales.

Estudios basados en evidencia en población guatemalteca.

Fecha de revisión y año de publicación de esta guía

Revisión 2025

Publicación 2026

04

Contenido

Manejo de enfermedades asociadas a trasplante renal

Diabetes en trasplante renal

La diabetes postrasplante renal se define como la diabetes recién diagnosticada en el entorno posterior al trasplante, ya sea que estuviera presente pero no detectada antes del trasplante. Se diagnostica en pacientes clínicamente estables sin hiperglucemia transitoria después del trasplante. (Ngoc-Yen T. et al, 2024)

Ocurre en 10-30% de los receptores de trasplante renal, (anteriormente llamada NODAT por sus siglas en inglés, new-onset diabetes after transplantation, ahora llamada PTDM por sus siglas en inglés, post-transplant DM. En esta guía se denotará como DMPTR (diabetes mellitus postrasplante) teniendo en cuenta que los pacientes que desarrollan esta enfermedad tienen 67% más riesgo de mortalidad por todas las causas y 35% más riesgo de falla del injerto. Al menos del 20-38% de los pacientes que serán trasplantados tiene diabetes.

La incidencia de DMPT oscila de 9.1 a 45.3% después de 1 año; 10 a 30% después de 3 años y 10.2 a 15.5% después de 5 años del trasplante. (Hailing Lin. et al, 2021)

Fisiopatología

Si bien los mecanismos fisiopatológicos exactos detrás del DMPTR no se entienden completamente, el consenso indica que es una combinación de disfunción pancreática de las células β en presencia de resistencia a la insulina. Los medicamentos inmunosupresores también están implicados como factor de riesgo para la DMPTR. Estos medicamentos inmunosupresores son esenciales para prevenir el rechazo de órganos en los receptores de trasplantes, mediante la supresión del sistema

inmunológico. Sin embargo, también pueden conducir a la resistencia a la insulina y a un deterioro de la secreción de insulina, lo que eventualmente resulta en DMPTR.

Además, en pacientes con enfermedad renal hay una disminución de la necesidad de insulina cuando su función renal se deteriora debido a la prolongación del aclaramiento de insulina, lo que lleva a una disminución de la necesidad de insulina; este efecto se invierte después del trasplante, lo que causa un aumento en el aclaramiento de insulina por un aloinjerto funcional, lo que lleva a dificultades para controlar la hiperglucemia y la DMPT. La inmunosupresión es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de esta patología (Ngoc-Yen T. et al, 2024).

Factores de riesgo

Los receptores de trasplante de órgano sólido están en riesgo de desarrollar prediabetes/DMPTR, pero ciertos pacientes tienen un riesgo desproporcionadamente mayor. La identificación temprana de este grupo de alto riesgo es crucial para garantizar que los recursos se dirijan a los más vulnerables, que pueden estar dispuestos a la intervención. Este grupo “en riesgo” se puede clasificar por fenotipos clínicos o nuevos métodos de predicción de riesgos, como las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS). Este último estima la responsabilidad genética de un individuo por una enfermedad específica de acuerdo con su perfil genotípico y se ha estudiado después del trasplante de hígado y riñón. (Sharif A et al, 2024)

Podemos clasificar los factores de riesgo en modificables y no modificables, así como también en factores de riesgo pretrasplante, del injerto y postrasplante, que se ejemplifican a continuación:

Figura 1. Diferentes factores de riesgo para el desarrollo de diabetes postrasplante

Pretrasplante		Aloinjerto	Postrasplante	
No modificable	Modificable	No modificable	No modificable	Modificable
• Etnia • Predisposición genética • Edad avanzada • Masculino • Riñón poliquístico • Uso de esteroides (en GN) • Tolerancia alterada a la glucosa	• Síndrome metabólico • Obesidad • Estilo de vida sedentario • Infección por VHC	• Donante fallecido • Donante masculino	• Esteroides de inducción • Inhibidores de la calcineurina • Inhibidores de mTOR • Infección por CMV • Hipomagnesemia	• Rechazo agudo

GN= Glomerulonefritis, VHC= Infección por el virus de la hepatitis C, CMV= Infección por citomegalovirus

Nota: tomado de (Alaaeldin MK. et al, 2022). Modificado por grupo de desarrollo.

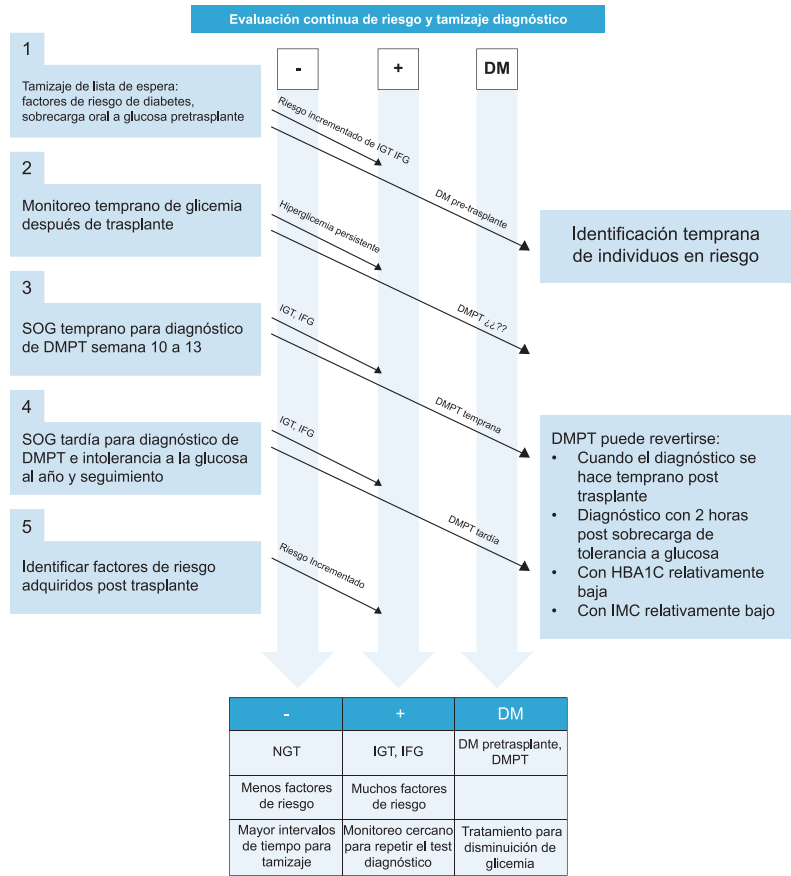
Factores de riesgo pretrasplante

Los factores más importantes de riesgo de DMPTR son comunes a los de la diabetes tipo 2: edad, sobrepeso/obesidad central, historia familiar de diabetes, hipertrigliceridemia, glucemia basal alterada, síndrome metabólico, infección por virus de la hepatitis C y la raza (negra e hispana).

El riesgo se incrementa a medida que lo hace el número de factores de riesgo. La intolerancia a la glucosa en lista de espera, detectable mediante una SOG, multiplica por 2.5 el riesgo de DMPTR. También se ha podido asociar el desarrollo de DMPTR a una puntuación

de riesgo poligénico de la diabetes tipo 2 en la población general, que sugiere una patogénesis similar. Finalmente, un metaanálisis también ha asociado la poliquistosis renal con el desarrollo de DMPTR (Jensen T, 2019)

Figura 2. Cinco aspectos de evaluación de riesgo para el diagnóstico de DMPTR e intolerancia a la glucosa post trasplante renal



NGT Normal Glucose Tolerance, Tolerancia Normal a la Glucosa; IGT impaired glucose tolerance, Intolerancia a la Glucosa; IFG Impaired Fasting Glucose, Alteración de la Glucosa en ayunas).

Nota: tomado de (Sharif A, et al., 2024). Modificado por grupo de desarrollo.

Tiempos de seguimiento y tamizaje para pacientes en riesgo y no riesgo

Tamizaje a todo receptor de trasplante renal con glucosa plasmática al azar y prueba de tolerancia oral a la glucosa y/o HBA1C de forma semanal por 4 semanas cada 3 meses por 1 año, y luego de forma anual. (Sharif A., et al., 2024)

Inmunosupresión y riesgo de DMPTR

Se estima que la inmunosupresión explica el 75% del riesgo de desarrollar DMPTR. Por tanto, es un factor modificable de importancia para la prevención de dicha patología, siempre que no se incremente el riesgo de rechazo agudo. Los glucocorticoides inducen resistencia periférica y hepática a la insulina por lo que, en general, una exposición reducida a los mismos es una estrategia útil para prevenir la DMPT.

Esto se ha demostrado en la clínica, pues una reducción de la dosis de prednisolona de 10 mg/día a 5 mg/día mejora la sensibilidad a la insulina (medida con el clamp hiperinsulinémico-euglucémico). Sin embargo, su retirada no produjo una mejora adicional en la sensibilidad a la insulina. Esto puede explicar los resultados dispares obtenidos con el efecto de la supresión total de los corticosteroides sobre el metabolismo de la glucosa tras el TR.

Tanto in vitro como in vivo, los fármacos anticalcineurínicos, ciclosporina (CsA) y tacrolimus han demostrado ser potencialmente diabetógenos. De hecho, la inhibición de la calcineurina evita la traslocación de NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells, por sus siglas en inglés) al núcleo de la célula beta, que resulta en una inhibición de la transcripción del gen de la insulina y de otros relacionados con la proliferación celular. En el primer ensayo clínico aleatorizado que comparó el efecto de CsA y tacrolimus sobre la incidencia de DMPT, se observó que el tratamiento con hipoglucemiantes fue más frecuente en el brazo de tacrolimus (16.8% vs 8.9%).

Algo similar se ha observado en ensayos posteriores como el Symphony, aunque la DMPT no era un objetivo primario del estudio. Esto hizo sospechar que tacrolimus tiene efectos tóxicos sobre la célula beta independientemente de su efecto inhibidor de la calcineurina. Posteriormente, Porrini E y col. en un estudio retrospectivo observaron que el exceso de DMPT con tacrolimus frente a CsA ocurre en pacientes con un fenotipo de insulinoresistencia antes del TR (hipertrigliceridemia >200 mg/dl). Esto pudo corroborarse en un estudio experimental que comparó los efectos de tacrolimus y CsA en ratas Zucker delgadas insulinosensibles u obesas con resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

En las ratas delgadas, la administración de CsA o tacrolimus durante 11 días no indujo modificaciones de la glucemia. En cambio, en las ratas obesas, tacrolimus indujo diabetes en el 100% de los animales y la CsA en el 40%. Estudios in vitro posteriores demostraron que tacrolimus exacerba a nivel del núcleo de la célula beta los cambios moleculares inducidos por la glucolipotoxicidad inherente a la resistencia a la insulina, lo que hace disminuir su secreción. Estos efectos de tacrolimus son reversibles y mejoran con la sustitución de tacrolimus por CsA.

Los inhibidores de mTOR (rapamicina y everolimus) también se han asociado al desarrollo de alteraciones del metabolismo de la glucosa postrasplante renal, especialmente cuando se asocian a anticalcineurínicos. Un estudio experimental ha demostrado que sirolimus reduce la proliferación de la célula beta, así como la producción y secreción de insulina, en situaciones de mayor demanda de insulina como en la insulinoresistencia. Los efectos de una exposición reducida a tacrolimus y everolimus, como la utilizada en el ensayo TRANSFORM sobre la incidencia de DMPT en pacientes con fenotipo de insulinoresistencia aún no han sido descritos. Por último, el micofenolato (código LBM IGSS 727), la azatioprina (código LBM IGSS 684) y el belatacept no tienen efectos negativos sobre el metabolismo de la glucosa. (Torres A, et al., 2022)

Otros factores de riesgo relacionados con el trasplante

La hipomagnesemia en el primer mes postrasplante, un hallazgo frecuente con el uso de anticalcineurínicos, se ha asociado de manera independiente al desarrollo de DMPTR. También la DMPTR es más frecuente en los pacientes con niveles de magnesio <2 mg/dl antes del trasplante. La hipomagnesemia reduce la sensibilidad a la insulina en la diabetes tipo 2 y la suplementación de magnesio la mejora. Sin embargo, la suplementación de magnesio en pacientes con niveles de magnesio < 1.7 mg/dl en las dos primeras semanas del TR no mejoró la resistencia a la insulina ni los niveles de glucosa durante una SOG, con respecto al grupo control.

En receptores con hipomagnesemia persistente después de los 4 meses del trasplante, la suplementación de magnesio tampoco mejoró la glucemia, la HbA1c, ni la secreción o resistencia insulínica con respecto al grupo control. Sin embargo, la hipomagnesemia persistente en cualquiera de los dos grupos durante el estudio se asoció a una menor secreción de insulina, así como intolerancia a la glucosa. En resumen, se sugiere que la hipomagnesemia es más un marcador que una causa de DMPT, aunque se requieren estudios donde el brazo de suplementación logre realmente normalizar los niveles de magnesio. Hasta entonces se recomienda medir los niveles de Mg en las primeras semanas del trasplante y corregir la hipomagnesemia con suplementos. (Torres A. et al., 2022)

Tabla 3. Mecanismos patogénicos para DMPTR y factores de riesgo asociado

Mecanismo	Factores de riesgo
Liberación irregular de insulina	Esteroides, CNis tacrolimus, ciclosporina, infección por CMV
Incremento de resistencia periférica a la insulina	Esteroides, obesidad, infección de VHC, CNis (tacrolimus, ciclosporina) hipomagnesemia
Incremento de la gluconeogénesis	Esteroides
Glucogénesis reducida	Esteroides
Función irregular de las células beta pancreática	Esteroides
Absorción de glucosa reducida	CNis (tacrolimus, ciclosporina)
Toxicidad directa de sobre célula Beta pancreática	CNis (tacrolimus, ciclosporina)
Reducida expresión génica de insulina	CNis (tacrolimus, ciclosporina)
Hipomagnesemia	CNis (tacrolimus, ciclosporina)
Proliferación de células pancreáticas disminuidas	Sirolimus
Misceláneo	Genética, raza, donador masculino, donador cadavérico.

Nota: tomado de (Alaaeldin MK. et al., 2022).

Diagnóstico

La prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) se considera el estándar de oro para el diagnóstico de PTDM. La hemoglobina A1c (HbA1c) podría usarse para reconocer la DMPT cuando está elevada. El consenso es recomendar tener cuidado con el uso de HbA1c porque no es fiable en presencia de anemia o función variable de aloinjerto. La HbA1c 5,7-6,4% o superior en el período inicial justifica la necesidad de hacer un seguimiento con una prueba de diagnóstico reconocida y es poco probable que la HbA1c superior al 6,5% sea un falso positivo.

Se recomienda el uso de la monitorización post-prandial de la glucosa y la HbA1 para valoración inicial y usar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TOG) para confirmar el diagnóstico. Este enfoque es válido; sin embargo, TOG no se utiliza ampliamente en la práctica clínica porque es poco práctico y lleva mucho tiempo. Se necesita más investigación para determinar el mejor enfoque de diagnóstico. (Ngoc-Yen T. Pham 2024)

Finalmente, también existe consenso en utilizar los criterios de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) para definir las distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa en el postrasplante (Sharif A., et al., 2014).

Con respecto a la incidencia, esta ha quedado bien establecida en un estudio multicéntrico español que incluyó más de 600 pacientes. Se realizó una sobrecarga oral de glucosa (SOG) a los 3 y 12 meses postrasplante y luego anualmente. La incidencia de DMPTR mostró un pico inicial a los 3 meses afectando al 28% de los receptores. Posteriormente y coincidiendo con la reducción de la inmunosupresión, revierte espontáneamente en el 31% de los casos.

Finalmente, existe un segundo incremento tardío de tal manera que el 30% de los receptores muestra DMPTR a los 3 años. A esto se añade un 19% de pacientes con intolerancia a la glucosa. En conjunto, el 50%

de los receptores de un TR muestra algún trastorno del metabolismo de la glucosa a los 3 años. (Porrini 2016)

Tabla 4. Criterios diagnósticos de DMPTR

1a	Criterio	Nivel mg/dl	Comentario	A
	Prueba rápida de glucosa	126	En más de una ocasión	
	Glucosa al azar	200	Con síntomas asociados	
	Glucosa 2 h después de 75 g SOG	200		
	HbA1c	6.5 %		
	DMPTR debe considerarse después que el paciente es dado de alta			
	HbA1c no debe usarse sola para el tamizaje de DMPTR en el primer año.			

Nota: tomado de (Alaaeldin, M. K., et al., 2022). Modificado por grupo de desarrollo.

Tabla 5. Definición de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y su frecuencia

Criterios diagnósticos	Frecuencia
Diabetes mellitus postrasplante Glucemia en ayunas > 126 mg/dl en más de una ocasión Glucemia al azar > 200 mg/dl con síntomas Glucemia a las 2 horas de una SOG >200 mg/dl	28% a los 3 meses 19% al año 30% a los 3 años
Intolerancia a la glucosa Glucemia 2 h tras test TOG > 140 y < 200 mg/dl	18% al año y 19% a 3 años
Glucemia basal alterada Glucemia en ayunas > 100 y < 126 mg/dl	11% (aislada o combinada con intolerancia a la glucosa)
Síndrome metabólico Obesidad central, disminución de HDL-c, hipertrigliceridemia, glucemia basal alterada, hipertensión arterial (3 de 5 criterios)	38% a los 3 años

SOG: Sobrecarga oral de glucosa

Nota: tomado de (Torres Ramírez A., 2022). Modificado por grupo de desarrollo.

Prevención

Identificación de los pacientes en riesgo en la lista de espera de trasplante

En los pacientes con alguno de los factores de riesgo comunes a la diabetes tipo 2, en especial cuando se acumula más de uno, el riesgo de desarrollar prediabetes o DMPT se incrementa considerablemente. Un estudio prospectivo reciente ha puesto en evidencia que el índice de masa corporal (IMC) pretrasplante es una variable robusta para predecir la existencia de prediabetes o DMPT al año del trasplante, con una similar capacidad diagnóstica que la glucemia a los 120 min de una SOG. Mediante curvas ROC se pudo demostrar que un IMC de 28.5 kg/m² fue el punto de corte idóneo, y permitió el diagnóstico de 10 casos de prediabetes o DMPT por cada 25 sujetos testados antes del trasplante (no necesario para diagnosticar de 2.5). Estos resultados sugieren que las intervenciones para reducir el IMC en lista de espera de trasplante renal pueden ser un área de mejora para reducir de manera relevante el riesgo. En este sentido, se necesitan estudios de intervención bien diseñados, escalonando actividad física y dieta con nuevos fármacos como los arGLP-1. (Torres, A., et al., 2022)

Prevención tras el TR

Adaptación de la inmunosupresión: una vez que un paciente de riesgo llega al TR debe procurarse una inmunosupresión adaptada a reducir el riesgo de DMPT sin que implique un aumento del riesgo de rechazo agudo. En este sentido, los resultados de un ensayo clínico multicéntrico español aportan información útil. Se incluyeron 128 pacientes con TR de Novo, de bajo riesgo inmunológico, aleatorizados a 3 brazos: a) Tacrolimus y micofenolato mofetil (MMF) con retirada rápida de corticosteroides en una semana; b) Tacrolimus y MMF con exposición reducida a corticosteroides (descenso rápido hasta llegar a los 5 mg/día de prednisona en la 5ª semana del TR, con la opción de supresión a partir del 6º mes); y c) Ciclosporina A (CsA) y MMF con exposición reducida a corticosteroides. Los 3 brazos recibieron 2 dosis

de basiliximab como inducción. Al año del TR la tasa más baja de DMPT se observó en el brazo de CsA (9.7%) pero a expensas de una mayor tasa de rechazo agudo (21%).

Por otro lado, el brazo de tacrolimus con retirada rápida de corticosteroides no ofreció ventajas con respecto al de tacrolimus y minimización de corticosteroides en términos de incidencia al año de DMPT (37.8% vs. 27.5%, respectivamente) o de rechazo agudo (11.4% vs. 4.8%, respectivamente). En resumen, la inducción con basiliximab junto con tacrolimus, MMF y exposición reducida a corticosteroides, parece ser la pauta de inmunosupresión que aporta el mejor balance entre DMPT y rechazo agudo en pacientes identificados como de alto riesgo de DMPT y bajo riesgo inmunológico.

Detección de la hiperglucemia: los pacientes con mayor riesgo de DMPT se benefician de una mayor vigilancia y control de la glucemia durante la hospitalización y los tres primeros meses del TR. Una vez se da el alta hospitalaria se recomienda la automedida de la glucemia capilar vespertina, pues el mayor efecto de los corticosteroides sobre la glucemia se observa a las 8-12 horas de su administración. Una glucemia capilar aleatoria vespertina ≥ 200 mg/dl es más sensible que la glucemia en ayunas para el diagnóstico de DMPT. No se recomienda el uso de la HbA1c para el tamizaje de la DMPT hasta que pasen 6-12 meses del trasplante, por las razones ya comentadas.

Reducción de la “glucotoxicidad” de la célula beta: se ha sugerido que la hiperglucemia, detectada con frecuencia durante la hospitalización del implante, puede por sí misma ser tóxica para la célula beta y favorecer la aparición de DMPT. El control precoz de la glucemia con tratamiento insulínico podría permitir el “reposo” de la célula beta durante la primera semana, fase de más estrés del posoperatorio.

Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y controlado que incluyó 104 pacientes sugieren que el control glucémico intensivo

perioperatorio (glucemias diana de 70-110 mg/dl durante 3 días) puede ser incluso perjudicial y se asocia a una mayor tasa de hipoglucemias y rechazo agudo a largo plazo, comparado con el estándar de práctica clínica (glucemia diana <180 mg/dl).

Otro ensayo clínico comparó 130 pacientes aleatorizados a recibir tratamiento insulínico intensivo (insulina NPH si la glucemia vespertina al tercer día era ≥ 140 mg/dl) desde el posoperatorio, con 133 tratados según el estándar de práctica clínica. Por intención de tratar la tasa de DMPT al año fue similar en ambos grupos (12.2 vs. 14.7%). Solo por protocolo y ajustando por poliquistosis renal se observó una diferencia significativa a favor de grupo de intervención que, por otro lado, sufrió más episodios de hipoglucemia. Aunque se trata de un estudio no concluyente, recomendamos durante la hospitalización del TR iniciar tratamiento con insulina rápida cuando la glucemia capilar es ≥ 180 mg/dl y en los pacientes de riesgo cuando es ≥ 160 mg/dl.

Detección y control de la prediabetes tras el TR: finalmente, una SOG al año del TR puede ser una herramienta útil para capturar todo el espectro de pacientes con prediabetes, realizar las intervenciones adecuadas y reducir la enfermedad cardiovascular. (Torres, A., et al., 2022)

Elección de inmunosupresión

A pesar de la asociación entre la inmunosupresión y el PTDM, los regímenes de Novo no deben modificarse de forma rutinaria para reducir el riesgo de PTDM o ajustarse después del desarrollo del PTDM. Sin embargo, para los pacientes seleccionados, la inmunosupresión personalizada puede estar justificada si el desarrollo de la diabetes supera a otros riesgos. Los factores específicos del paciente, las consideraciones inmunológicas y los riesgos en competencia deben tenerse en cuenta al elegir la inmunosupresión de forma personalizada.

No hay datos sólidos que vinculen la terapia de inducción directamente con el riesgo de PTDM. Sin embargo, las terapias de depleción de

linfocitos (por ejemplo, timoglobulina, alemtuzumab) pueden facilitar una menor exposición a los CNI de mantenimiento y a los esteroides, lo que puede reducir el riesgo de PTDM.

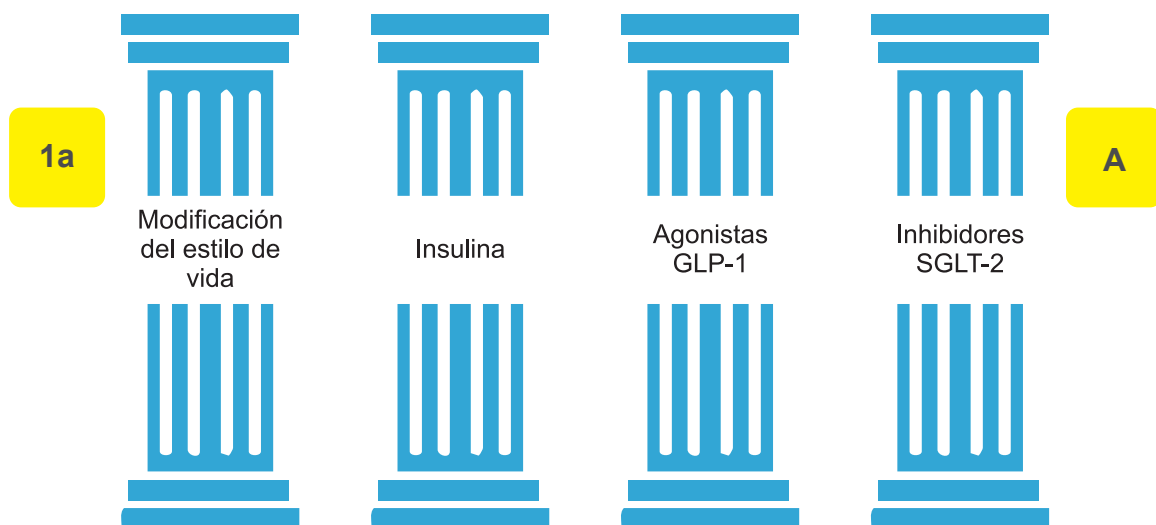
Inhibidores de calcineurina: el mejor esquema de inmunosupresión continúa siendo la combinación de tacrolimus (código LBM IGSS 208, 2098) y esteroide, que ofrece el mejor equilibrio entre el riesgo de PTDM y el rechazo agudo (en pacientes de bajo riesgo inmunológico); existen pruebas limitadas de conversión a ciclosporina, la cual ofrece mejora significativa del control glicémico, sin mayor riesgo de rechazo agudo. Los cambios tardíos en los regímenes inmunosupresores pueden disminuir el riesgo de PTDM, pero esto requiere una evaluación adicional y exhaustiva para garantizar que los beneficios glucémicos superen los riesgos de rechazo de aloinjerto a largo plazo. No hay evidencia contundente que apoye diferentes presentaciones de tacrolimus como liberación prolongada vrs inmediata. (Sharif, A., et al. 2024)

El belatacept tiene un perfil de riesgo metabólico favorable, que incluye menos DMPTR, en comparación con los CNI. Belatacept es una alternativa aceptable a los CNI para reducir el DMPTR en pacientes de bajo riesgo inmunológico si las implicaciones logísticas y de costo son superables. (Sharif, A., et al. 2024)

Tratamiento

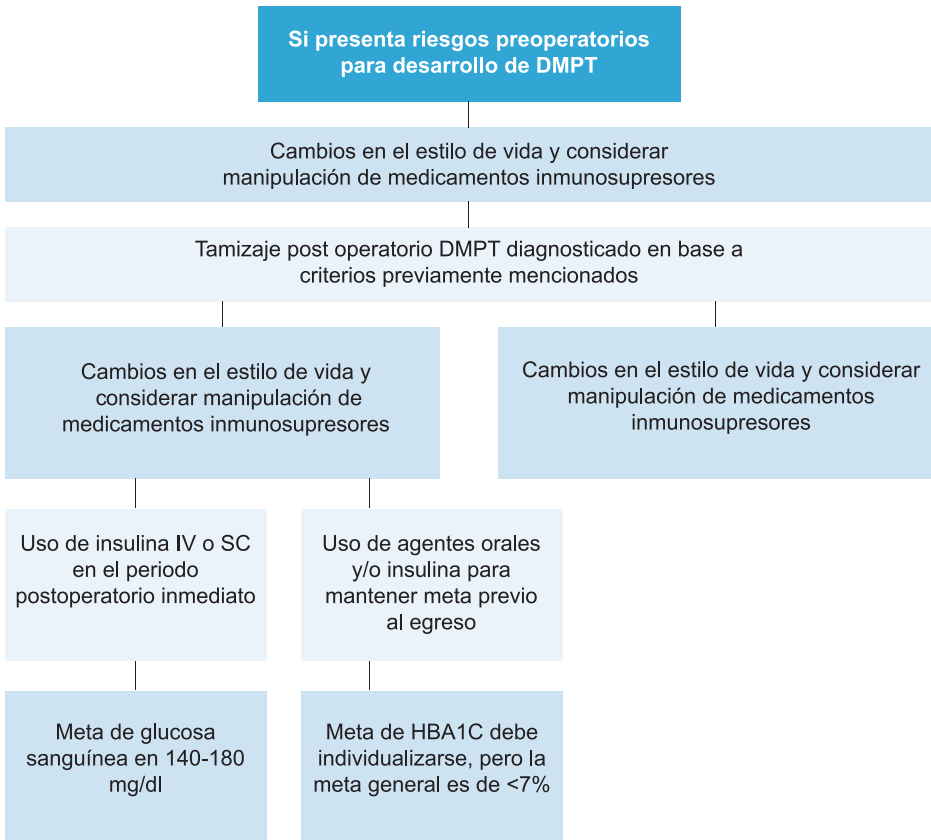
El objetivo principal en el manejo del PTDM es lograr un control glucémico para minimizar el riesgo de complicaciones al tiempo que se equilibra la necesidad de inmunosupresión, para evitar con esto el desarrollo de enfermedad renal diabética en riñón trasplantado. (Ngoc-Yen, T., et al., 2024)

Figura 2. Pilares del cuidado de DMPTR



Nota: tomado de Ngoc-Yen T. Pham 2024). Traducido por grupo de desarrollo.

Figura 3. Metas de glicemia en etapa temprana y tardía post trasplante



Nota: tomado de (Alaaeldin M.K. Bashier, 2022). Modificado por grupo de desarrollo.

Cambios en el estilo de vida

En el período inicial posterior al trasplante, el tratamiento más habitual se basa en análogos de insulina. Esto suele ser un desafío, ya que las condiciones cambian rápidamente [cambios en la función renal, manejo de la nutrición, trastornos de la motilidad gastrointestinal (GI) o ajuste de los medicamentos inmunosupresores]. En estos receptores se requería un monitoreo intensivo de la glucosa en sangre y algoritmos de tratamiento flexibles y seguros. Los medicamentos orales como la metformina generalmente no se utilizan en los receptores de trasplantes debido a su función renal reducida y al mayor riesgo de acidosis metabólica. (Montero N. et al., 2022)

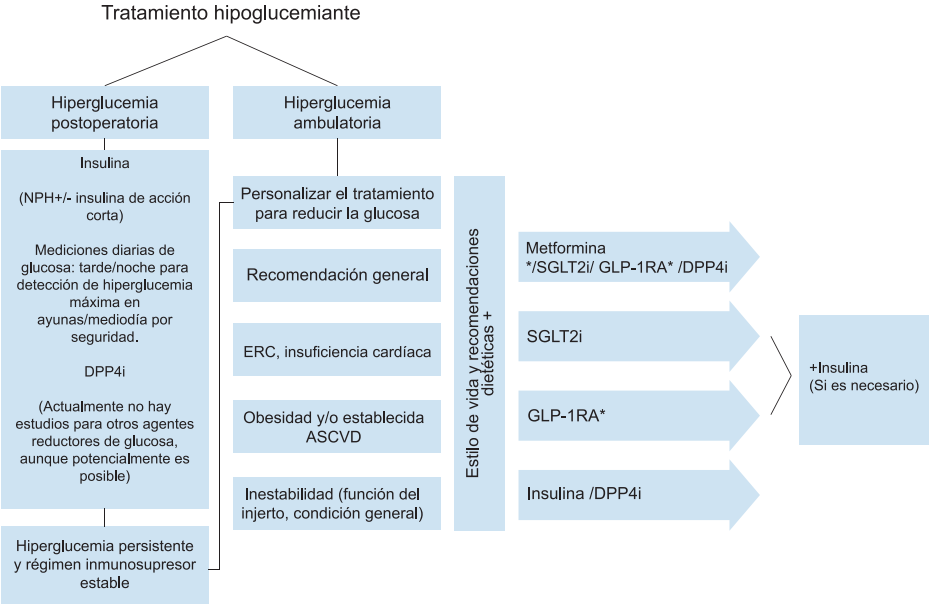
Hiperglucemia precoz (primeras semanas)

En los pacientes que desarrollan hiperglucemia en los primeros días del TR es razonable comenzar tratamiento con insulina rápida cuando la glucemia capilar es ≥ 180 mg/dl, como recomienda la ADA. Como las consecuencias de la glucotoxicidad para la célula beta pueden ser peores en los pacientes de riesgo, en estos casos se recomienda comenzar la insulina cuando la glucemia capilar es ≥ 160 mg/dl. Con esta estrategia, la mayoría de los pacientes van reduciendo sus glucemias y tras los primeros días del estrés de la cirugía no requieren insulina ni otros antidiabéticos. En otros pacientes, el perfil de glucemia capilar permite disminuir las dosis de insulina y se prefiere pasar a otros antidiabéticos cuando se requieran menos de 20 U de insulina al día.

En general, debe medirse la glucemia preprandial y el pico postprandial siendo las dianas de 80-130 mg/dl y <180 mg/dl, respectivamente. No se recomienda utilizar en esta fase la HbA1c como diana de control glucémico. El ajuste más importante de la inmunosupresión en pacientes con factores de riesgo de DMPTR y de bajo riesgo inmunológico, es el inicio de la reducción progresiva de los corticosteroides hasta alcanzar los 5 mg/día de prednisona a la 5° semana del TR. También en este grupo de pacientes es relevante evitar niveles de tacrolimus que

superen los 12 ng/ml. Con la reducción paulatina de la inmunosupresión un porcentaje significativo de pacientes con hiperglucemia revierten a partir de los 3 meses del trasplante. (Armando Torres 2022)

Figura 4. Tratamiento hipoglucemiante en KTRs



*Se aplican las reglas estándar para los días de enfermedad: se recomienda a los pacientes que suspendan temporalmente la terapia en caso de enfermedad intercurrente aguda hasta que reciban consulta médica.

Nota: tomado de (Sharif A, et al. 2024).

Biguanidas

La metformina debe usarse con precaución o interrumpirse durante la hospitalización aguda, la insuficiencia cardíaca congestiva y la infección activa significativa. Se recomienda mantener o interrumpir la metformina en un estudio de contraste intravenoso planificado o bajar la TFG por debajo de 30 ml/min.

Sulfonilureas

Los datos sobre la eficacia de las sulfonilureas en pacientes con trasplante son limitados. Las sulfonilureas no cambiaron la farmacocinética de la ciclosporina en pacientes con DMPT. Las sulfonilureas están asociadas con un mayor riesgo de hipoglucemia.

Glitazonas

Pocos estudios han demostrado la eficacia de los TZD en el manejo de la DMPT. En comparación con la metformina en pacientes con trasplante renal con PTDM, los TZD han demostrado ser eficaces y seguros. Luther y Baldwin también evaluaron la seguridad de la pioglitazona como terapia adicional a la insulina o las sulfonilureas; concluyeron que la pioglitazona es segura y efectiva como terapia adicional en el PTDM.

Otro estudio mostró que el uso de rosiglitazona fue efectivo y no se asoció con ningún cambio en la creatinina sérica o en los niveles sanguíneos de ciclosporina y tacrolimus. Un estudio similar comparó la pioglitazona y la insulina en el PTDM; los autores concluyeron que ambos agentes reducen la HbA1c, dan como resultado un mejor perfil lipídico y tienen un aumento de peso similar. Ninguno de los dos agentes mostró ninguna interacción con medicamentos inmunosupresores. Muchos otros estudios estuvieron de acuerdo con estos hallazgos; Luther y Baldwin encontraron hallazgos similares en un estudio de un solo brazo que utilizó pioglitazona en PTDM.

Del mismo modo, Werzowa et al. informaron de efectos similares sobre el manejo de la diabetes después del trasplante en un estudio de tres brazos que comparó pioglitazona, vildagliptina y placebo en PTDM. Los TZD se asocian con un mayor riesgo de aumento de peso, insuficiencia cardíaca y reducción de la masa ósea y un mayor riesgo de fracturas. El impacto de los TZD en el riesgo de insuficiencia cardíaca después del trasplante no es bien conocido.

Inhibidores de la DPP-4

1a

En un metaanálisis de Cochrane, el tratamiento con un inhibidor de la DPP4 tuvo efectos inciertos en pacientes con diabetes posterior al trasplante. Sin embargo, pequeños ensayos retrospectivos han demostrado que los inhibidores de la DPP4 son efectivos y seguros en el PTDM. La vildagliptina parecía ofrecer una alternativa eficaz para reducir la HbA1c con un bajo riesgo de hipoglucemia en el PTDM. Además, no hay informes de la interacción de los inhibidores de la DPP4 con ninguno de los medicamentos inmunosupresores. (Alaaeldin M.K. Bashier, 2022)

A

El papel de los inhibidores de la DPP4 en la PTDM previa a la ventilación se está evaluando en un estudio aleatorizado controlado doble ciego que utiliza vildagliptina (estudio PRODIG). En un estudio de Bae et al. que evaluó el uso de inhibidores de la DPP4 en la diabetes posterior al trasplante, informaron de un efecto beneficioso de la linagliptina que demostró una eficacia superior para reducir la glucosa y un efecto mínimo en los niveles mínimos de ciclosporina en comparación con otros inhibidores de la DPP-4 en pacientes con trasplante renal con diabetes. (Alaaeldin M.K. Bashier, 2022)

Agonistas GLP-1

Las preocupaciones iniciales fueron la reducción del vaciado gástrico y la reducción del movimiento intestinal que podría interferir con la absorción de medicamentos inmunosupresores. En un pequeño estudio,

la liraglutida no alteró la concentración de tacrolimus en pacientes con PTDM. Los datos sobre los otros análogos de GLP1 en la diabetes postrasplante son limitados.

Inhibidores de SGLT2

Al igual que otros medicamentos, hay poca evidencia disponible para los inhibidores de SGLT2 en el DMPTR. La evidencia de inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes con o sin enfermedad renal crónica sugiere que reducen la HbA1c, glicemia al azar, la presión arterial sistólica, diastólica y la hipercalemia. Los datos de los ensayos de resultados renales sugieren que los inhibidores de SGLT2 tienen un efecto renoprotector en la reducción de la muerte renal, y duplican el tiempo de retraso de la creatinina sérica hasta la diálisis. Estos hallazgos se observaron en pacientes con una TFG de 30-60 ml/min/m2.

El mayor riesgo de infecciones genitales asociadas con los inhibidores del SGLT-2 en aquellos con un historial previo es una preocupación, especialmente en pacientes inmunodeprimidos con trasplantes. También hay un mayor riesgo de deshidratación e hipotensión. Un metaanálisis realizado por Lo et al. concluyó que los inhibidores de la SGLT2 pueden aumentar la creatinina sérica, y reducir la TFG estimada y la albuminuria. Sin embargo, puede haber poco o ningún efecto de los inhibidores de la SGLT2 sobre el riesgo de AKI. No está claro si los inhibidores de la SGLT2 tienen algún efecto sobre la ESRD. Debe usarse con precaución en pacientes con diabetes posterior al trasplante.

Incretinas

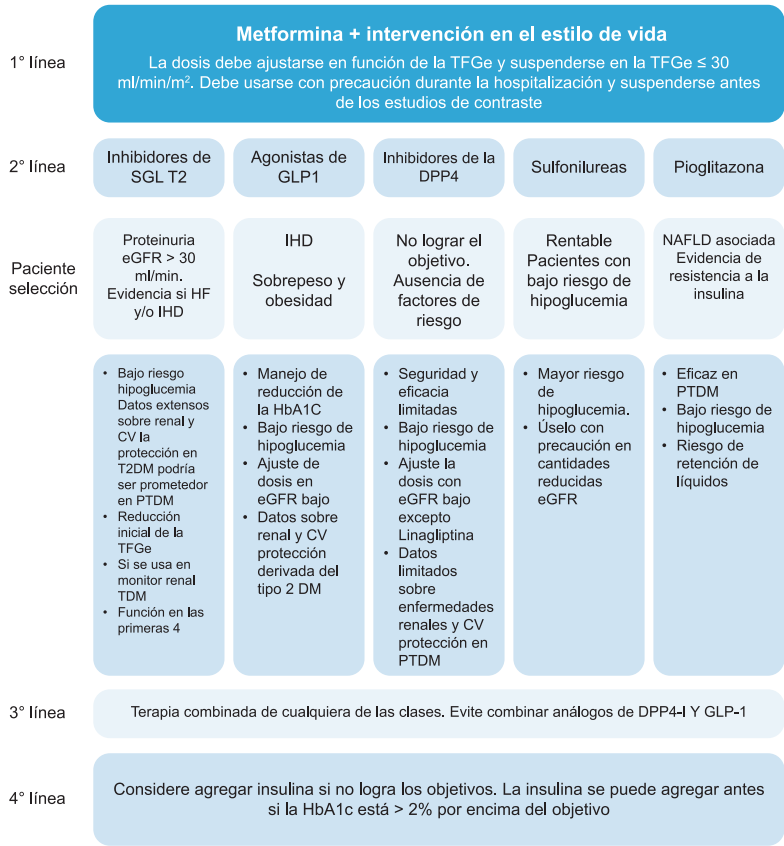
1a

En esta clasificación, incluimos GLP-1 RA y el DPP-4i. Estimulan la función de las células b, ralentizan el vaciado gástrico y disminuyen la resistencia a la insulina. Las AR GLP-1 también suprimen el apetito. El uso de ellos se asocia con un bajo riesgo de hipoglucemia debido a su estimulación dependiente de la glucosa de la secreción de insulina. Actualmente, hay seis agentes de AR GLP-1 aprobados por la Agencia

A

Europea de Medicamentos (EMA): exenatida (código LBM IGSS 10589), liraglutida (código LBM IGSS 10578), lixisenatida, albiglutida, semaglutida y dulaglutida y cinco DPP-4i aprobadas por la EMA: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina y linagliptina (código LBM IGSS 10859).

Figura 5. Algoritmo para manejo de diabetes postrasplante



Nota: tomado de (Alaaeldin M.K. Bashier, Dileep Kumar 2022). Modificado por grupo de Desarrollo.

Hipertensión en el receptor de trasplante renal

La hipertensión (HTN) es un factor acompañante invariable en los receptores de trasplante renal (RTR), una consecuencia de HTN preexistente antes del TR y de novo como efecto adverso de los medicamentos inmunosupresores. La HTN se desarrolla hasta en el 80% de los receptores de trasplante renal. Tanto un incremento de la resistencia vascular como del volumen intravascular contribuyen al apareamiento de HTN. Como sucede con la función renal disminuida y progresión de enfermedad renal crónica (ERC), el grado de función renal en el paciente con TR afecta directamente el grado de HTN. La excreción de sal y agua, mecanismos volumen-dependiente dañados son los factores de mayor importancia. (Nechtle et al., 2020).

Factores de riesgo

Entre los factores que se asocian al apareamiento HTN, especialmente durante el primer año después de la cirugía, se encuentran los medicamentos inmunosupresores tales como inhibidores de calcineurina y esteroides; rechazo del injerto, disfunción temprana y crónica del injerto, edad mayor del donante, sexo masculino, HTN preexistente, cirugía de trasplante de duración prolongada, recurrencia de glomerulonefritis y estenosis de la arteria renal. (Nassar M. et al., 2022)

Recientemente ha llamado la atención el incremento de síndrome de apnea del sueño obstructiva (SASO) en RTR, probablemente relacionado con el elevado índice de masa corporal (IMC) en muchos de ellos. El SASO provoca un incremento de la actividad simpática, disfunción endotelial, hiperaldosteronismo y sobrecarga crónica, mecanismos fisiopatológicos comunes con HTN, por lo que ha de considerarse como parte de la aproximación antihipertensiva. (De la Fuente-Mancera JC. et al., 2022)

Diagnóstico

Con relación al diagnóstico, según la guía de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021, la HTN es considerada en trasplante renal cuando la presión arterial es $\geq 130/80$ mmHg en oficina y $\geq 125/75$ mmHg en monitoreo de presión arterial ambulatoria (MAPA), mismos parámetros utilizados por la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) publicadas en 2017 (Whelton et al., 2018). Mientras que en 2018 las guías de la European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) los parámetros para HTN fueron de $\geq 140/90$ mmHg en oficina y $\geq 130/80$ mmHg en MAPA (Williams B et al., 2018).

En un estudio reciente (Koraniogo et al., 2015) se resalta la importancia de utilizar el MAPA como herramienta diagnóstica. Se estudiaron 205 pacientes con diagnóstico de ser RTR, donde se determinó la prevalencia de HTN mediante la toma de presión arterial en oficina como por medio de MAPA. Utilizando las guías de ESC/ESH y la ACC/AHA mencionadas, se encontró una prevalencia de 88.3% y 92.7% de diagnóstico de HTN en la medición hecha en oficina y de 94.1% y 98.5% con la utilización de MAPA. Además, se documentó la prevalencia de HTN de la bata blanca en 6.7% y de HTN enmascarada en 39.5%, usando como referencia de presión arterial de $\geq 140/90$ mmHg. Un dato notable de este estudio, es que el MAPA reveló un control significativamente bajo de la presión arterial comparando con el nivel tomado en oficina (69.6%) versus el tomado en MAPA (38.3%).

En RTR, el no descenso fisiológico de la presión arterial por la noche (Non-dipping o reverse dipping) independientemente predice el deterioro de la función del injerto, mientras que la hipertensión nocturna es poderosamente asociada con engrosamiento de la íntima. El incremento de la albúmina urinaria y la excreción de proteínas han sido asociados con hipertensión en RTR y son ambos predictores independientes de pérdida del injerto. (Alexandrou ME. et al., 2022)

Durante el periodo postrasplante renal, la hipertensión es asociada con pobres resultados, tanto para el paciente como para el injerto renal. Varios estudios han demostrado una asociación entre la hipertensión postrasplante e insuficiencia renal del injerto. Opelz et al. (1998) realizaron un estudio retrospectivo en 29,751 RTR, los cuales fueron seguidos por 7 años. La HTN fue asociada con disminución progresiva de la función del injerto renal y falla crónica del injerto muerte censurada.

La HTN es uno de los más importantes factores de riesgo para insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFep). Los RTR con hipertrofia ventricular izquierda o ICFep tienen incrementado la morbimortalidad y son de alto riesgo para eventos cardiacos, que son exacerbados por la edad, factores genéticos, acceso vascular para hemodiálisis, tiempo de estar en diálisis y diabetes, factores comunes en pacientes con diagnóstico de ERC. (Tantisattamo E. et al., 2020)

Tratamiento antihipertensivo en RTR

Valor objetivo de presión arterial

Históricamente no hay un valor aceptado universalmente de meta de presión arterial, no solo en pacientes con ERC sino también en RTR. Se recomienda como blanco terapéutico, como se maneja en pacientes con ERC y son, en relación a la última guía de la ACC/AHA el 2017 y a la Guía de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) del 2021, una presión arterial menos de 130/80 mmHg en RTR. (Alexandrou ME. et al., 2022)

Medidas no farmacológicas

En pacientes con diagnóstico de ERC, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de receptor de angiotensina II (ARA II) se han establecido como el tratamiento de primera línea, seguido por la combinación de calcio-antagonistas (CA) y/o diurético. En RTR, el uso de los CA dihidropiridínicos son notablemente recomendados en el periodo temprano postrasplante, debido a su

eficacia demostrada en mejorar la función del injerto y minimizar los efectos vasoconstrictores de los inhibidores de calcineurina (ICN).

Los CA han sido uniformemente asociados con mejora del paciente y resultados en el injerto renal, demostrado en varios estudios. En contraste, el uso de IECA/ARA II en RTR ha tenido datos contradictorios. En una cohorte retrospectiva de 2,031 RTR, con uso de IECA/ARA II se observó sorprendentemente resultados mejores de supervivencia en el paciente (HR = 0.5; 95%IC: 0.40-0.81) y en el injerto (HR = 0.56; IC 95%:0.40-0.78). (Heinze et al., 2006) Sin embargo, en un análisis posterior en 17,208 RTR los datos no fueron reproducidos. (Opelz G. et al., 2006)

En un reciente meta-análisis realizado por Pisano G. et al. (2020), en 71 estudios aleatorizados y controlados, se evidenció que ambos, IECA y ARA II o CA, tuvieron una significativa reducción del riesgo de pérdida del injerto por 42% con CA y 38% con IECA/ARA II. En el año 2021, las guías de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), el uso de CA dihidropiridínicos o ARA II han recibido un grado de recomendación 1C para el tratamiento de primera línea en RTR, con beneficios potenciales en supervivencia para el injerto (RR para pérdida del injerto comparado con placebo: CA dihidropiridínicos 0.62, IC 95%: 0.43-0.90; ARA II 0.35, IC 95%:0.15-0.84) a pesar de los efectos colaterales de cada clase de estos agentes. (Guía KDIGO 2021). Ningún efecto cardiovascular fue detectado en cualquiera de estas clases de medicamentos.

1a

A

Tabla 4. Pautas para el manejo de hipertensión en receptores de trasplante renal

Estudio	Umbral de Tratamiento Farmacológico	Objetivo de Presión arterial	Recomendaciones sobre Monitoreo de Presión Arterial	Recomendaciones para Receptores de Trasplante Renal
Wheltony Alabama[9], 2018	≥ 130/80 mmHg para prevención primaria si el riesgo estimado de ECVA a 10 años es ≥ 10% y para prevención secundaria si se conoce la ECV; ≥ 140/90 mmHg para prevención primaria si no hay antecedentes de ECV y riesgo estimado de ECA a 10 años < 10%	< 130/80 mmHg	Se recomienda descartar Hipertensión de bata blanca e Hipertensión enmascarada.	En ausencia de ensayos que comparen diferentes objetivos de PA en los RTR, los objetivos de tratamiento para la PA probablemente deberían ser similares a los de la población general con ERC; Los BCC se recomiendan como tratamiento de primera línea debido a la mejora de la TFG y la supervivencia renal; ISRAA reservado para un subconjunto de pacientes con otras comorbilidades (proteinuria o insuficiencia cardíaca)
KDIGO [11], 2021	≥ 130/80 mmHg utilizando una medición estandarizada de la PA en el consultorio	< 130/80 mmHg usando estandarizada oficina de presión arterial medición	Mediciones de PA fuera del consultorio con: MAPA o PA domiciliaria seguimiento recomendado para complementar las lecturas estandarizadas de PA en el consultorio (2B)	Se recomienda el uso de un BCC dihidropiridinico o un BRA como agente antihipertensivo de primera línea en RTR adultos (1C)

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; **BRA:** bloqueador del receptor de angiotensina; **ECVA:** enfermedad cardiovascular aterosclerótica; **PA:** presión arterial; **BCC:** bloqueador de los canales de calcio; **ERC:** Enfermedad renal crónica; **ECV:** Enfermedad cardiovascular; **TFG:** tasa de filtrado glomerular; **KDIGO:** La enfermedad renal mejora los resultados globales; **RTR:** receptores de trasplante de riñón; **ISRAA:** Inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Nota: tomado de (Alexandrou ME. et al., 2022). Modificado por grupo de desarrollo.

La HTN es un trastorno cardiovascular muy prevalente en el paciente con ERC y en aquellos que ya están en un programa de diálisis y persiste así después del trasplante renal. La fisiopatología es muy compleja y aún en investigación continua; su origen es multifactorial. Aunque el estándar de oro para diagnóstico de HTN en RTR sigue siendo el monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), es bajamente utilizado, por lo que se recomienda, siempre que sea factible, realizarlo a todos los pacientes con TR que se sospeche HTN. Se considera diagnóstico cuando la p/a $\geq 130/80$ en oficina y $\geq 125/75$ en MAPA.

Con relación al tratamiento, se debe insistir a todos los pacientes en la modificación de estilo de vida, reducción de consumo de sal, omisión del tabaquismo, mantener peso idealmente con IMC menor a 25, dieta alta en potasio, magnesio y ejercicio regular, especialmente aeróbico. La piedra angular para el tratamiento farmacológico en RTR son los calcioantagonistas dihidropiridínicos, que son considerados de primera línea. Se debe prescribir ARA II o IECA cuando el paciente presenta proteinuria, especialmente si es mayor de 1 gramo al día. Pueden asociarse betabloqueadores y diuréticos para alcanzar el objetivo de reducción de presión arterial.

Infección en el receptor de trasplante renal

El éxito del trasplante se basa en la necesidad crónica de un tratamiento inmunosupresor que previene el rechazo del órgano pero que aumenta el riesgo de complicaciones como la enfermedad cardiovascular, las infecciones y las neoplasias. La era moderna de la inmunosupresión en el trasplante comenzó en los años ochenta del pasado siglo con la aparición de la ciclosporina, a la que siguieron otros inmunosupresores que mejoraron los resultados del trasplante y ha convertido esta terapia en un tratamiento rutinario para los pacientes.

De forma paralela, a medida que se mejoraba en los tratamientos inmunosupresores se asistía a un incremento de las complicaciones infecciosas. Hoy, a pesar de las estrategias de prevención, las infecciones

continúan siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes que reciben un trasplante renal. (López Oliva M, et al. 2022)

Las infecciones están entre las tres causas más comunes de muerte en el receptor de trasplante renal (RTR) con un injerto funcionante. Las infecciones también incrementan el riesgo de rechazo de injerto, disminución de la función y pérdida renal. (Bharati J, et al. 2023)

El manejo satisfactorio de las infecciones en el RTR resulta como consecuencia del estado inmune del paciente y la exposición epidemiológica de infecciones. Los RTR son susceptibles a un amplio espectro de patógenos infecciosos. Con mucha frecuencia, el diagnóstico se ve afectado porque la sintomatología y presentación clínica no es tan clara como en un paciente con el sistema inmune normal. Un dato importante en los pacientes es la afección del linfocito T, porque es la célula diana en la prevención de medicamentos para rechazo, y hace que las infecciones virales sean los principales contribuidores de morbilidad que resultan en disfunción del injerto, rechazo del injerto, enfermedad sistémica y riesgo incrementado de otras infecciones oportunistas (por ejemplo, *Pneumocystis* y *Aspergillus*) y cánceres mediados viralmente. (Fishman JA et al., 2020)

Riesgo de infección

El riesgo de infección en el RTR es determinado por la interacción de dos factores claves: (Tabla 5)

- La exposición epidemiológica del paciente, incluyendo el tiempo de presentación, intensidad y virulencia los organismos encontrados.
- El “estado neto de inmunosupresión” del paciente, en especial, en aquellos con riesgo inmunológico alto para rechazo, donde la inmunosupresión se intensifica.

El entendimiento de los factores de riesgo para cada paciente permite desarrollar diagnósticos diferenciales para síndromes, infecciones y el desarrollo de estrategias de prevención (profilaxis, vacunación) apropiadas para situaciones específicas como, por ejemplo, infección por citomegalovirus, que en la mayoría de programas de trasplante reciben profilaxis universal. (Fishman JA et al., 2020)

Tabla 5. Factores que contribuyen a las infecciones postrasplante

Factores preoperatorios:

- Sexo femenino
- Alteraciones metabólicas: uremia, malnutrición, diabetes mellitus
- Tratamientos inmunosupresores previos recibidos
- Inmunodeficiencias subyacentes: Enfermedades Autoinmunes, VIH, hipogammaglobulinemia, alteración del sistema de complemento.
- Diálisis prolongada
- Neutropenia o linfopenia

Factores Intraoperatorios:

- Integridad de la barrera mucocutánea (catéteres, drenajes, vías periféricas)
- Dificultades técnicas durante la cirugía: sangrado, instrumentación prolongada.
- Uso de catéteres ureterales
- Doble uréter
- Retrasplante

Factores Postoperatorios:

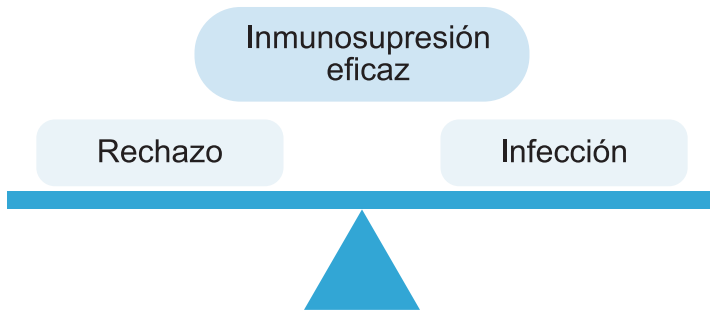
- Tratamiento inmunosupresor recibido: tipo, secuencia temporal, intensidad y dosis acumulada.
- Rechazo del injerto y tratamiento
- Manipulación de la vía urinaria
- Disfunción del injerto renal
- Infecciones virales: CMV, hepatitis C, hepatitis B

Nota: tomado de (Fishman JA et al., 2020) Modificado por grupo de desarrollo.

Infección oportunista y trasplante

El factor específico que más contribuye al riesgo de infección en los RTR es el protocolo inmunosupresor utilizado. Es difícil encontrar un equilibrio inmunosupresor adecuado que prevenga el rechazo y, a la vez, preserve la capacidad del sistema inmunitario en la lucha contra la infección (fig. 6).

Figura 6. Origen de la infección en trasplante



Nota: tomado de (Martín-Dávila P. et al., 2007). Modificado por grupo de desarrollo

Desde punto de vista cronológico se observan tres periodos:

- Precoz (primer mes): predominio infección nosocomial
- Intermedio (2-6 meses): predominio infección oportunista.
- Tardío (más de 6 meses): progresiva disminución de la inmunosupresión y del riesgo derivado de infección.

En aquellas infecciones que denominamos oportunistas (generalmente microorganismos intracelulares) y que precisan preferentemente de los mecanismos de inmunidad celular, se presentan durante el periodo de mayor inmunosupresión, entre el segundo y sexto mes. Estos microorganismos proceden frecuentemente de la reactivación endógena de infecciones latentes (resultan ineficaces en ellas medidas de barrera).

También pueden tener un origen exógeno (ambiente físico, contacto humano, transmisión a través del órgano trasplantado o por los derivados hemáticos). Podemos reconocer tres mecanismos de adquisición de estas infecciones latentes:

- Primoinfección, en los pacientes seronegativos que reciben órganos (o transfusiones) con infección latente y que pueden desencadenar los cuadros clínicos más graves;
- Reactivación de la infección latente, en pacientes seropositivos
- Sobreinfección del receptor seropositivo, que recibe un órgano de un donante también seropositivo. (Martín-Dávila P. et al., 2007)

Infección derivada del donador

Diversas infecciones derivadas del donador han sido reconocidas en receptores de trasplante. Algunas son latentes (virus, parásitos, etc.), mientras otras son activas (bacterias, hongos, por ejemplo) al momento de realizar la procuración. Las transmisiones de algunos virus son comunes o esperadas como el citomegalovirus o el de Epstein Bar, que provocan síndromes específicos e importante morbilidad en el receptor, por lo que serán tratados específicamente. (Fishman JA. et al., 2020)

Infección bacteriana

La infección del tracto urinario (ITU) es la infección de origen bacteriano más frecuente, seguida por neumonía, bacteriemia, tuberculosis, infecciones por micobacterias no tuberculosis e infecciones por *Clostridium difficile*, respectivamente (Bharati J. et al., 2023). Las bacteriemias pueden ser frecuentes y se mencionan factores no relacionados al riñón trasplantado como la edad, índice de puntaje de comorbilidad y la leucopenia. Las infecciones bacterianas oportunistas se han vuelto raras por la utilización de profilaxis eficiente. El entendimiento de la epidemiología, factores de riesgo y fisiopatología de las infecciones bacterianas es crucial para el manejo efectivo y mejoramiento de resultados en pacientes RTR. (Courjan J. et al., 2024)

Infección del tracto urinario (ITU)

La ITU es diagnosticada cuando hay síntomas como disuria, urgencia urinaria, polaquiuria, con o sin fiebre o escalofríos, asociada a cultivo positivo, que es un organismo patógeno 10⁵ unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL). En trasplante renal, la ITU puede presentarse solo con fiebre o síndrome de sepsis sin aparentes síntomas del tracto urinario inferior. Constituye la causa más común de infección en el primer año postrasplante. Ocurre en aproximadamente 25% de todos los casos y representa hasta un 30% de pacientes con sepsis en RTR que requieran hospitalización en el primer año. (Bharati J, et al., 2023)

La ITU es asociada con sepsis, disfunción aguda del injerto, rechazo y pérdida del injerto en RTR. La anastomosis del uréter, inmunosupresión intensa y diabetes mellitus postrasplante son los principales factores de riesgo para desarrollo de ITU en RTR. La ITU que se presenta entre los meses 3 a 6 postrasplante no se considera estar asociada a anomalías estructurales ni funcionales, mientras que durante los primeros 3 meses, sí habría que descartarlo y se consideran complicadas. Las ITUs recurrentes se consideran cuando se diagnostican 2 o más episodios en 6 meses y son asociadas a anomalías estructurales, ya sea derivadas del donador o nativas, con una prevalencia que va desde 4% hasta el 72%. (Bharati J. et al., 2023) (Bharuka V. et al., 2024)

Los microbios más comunes son bacterias gram negativas como la *Escherichia Coli* y otras que incluyen la *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Especies de *Cándida* son colonizadoras comunes del tracto urinario inferior; sin embargo, algunas veces pueden aislarse especies que infectan el tracto superior también. (Barukha V. et al., 2024)

La evaluación incluye ultrasonografía del injerto y de vejiga, con medición del residuo urinario, urotomografía, estudios de urodinamia y/o cistoscopia, según lo requiera el caso. La bacteriuria asintomática

definida como cultivo positivo con bacteria 105 UFC/mL sin síntomas, es común, con una incidencia hasta del 44%. (Bharati J. et al., 2023) (Barukha V. et al., 2024)

El tratamiento de ITU sintomático con antibiótico apropiado de 5 a 7 días es recomendado por la mayoría de expertos en los primeros 3 meses postrasplante. Después de los primeros 3 meses, el tamizaje y tratamiento de bacteriuria asintomática no es recomendada. Para ITUs no complicadas, las cefalosporinas orales de tercera generación, fluoroquinolonas o amoxicilina clavulanato son recomendados por 5 a 7 días. Para ITUs complicadas, la piperacilina-tazobactam, cefepime o carbapenémicos por 14 días son preferidos. Para ITUs dentro de los primeros 3 meses iniciales, la cobertura empírica para especies de pseudomona y enterococos, debería de prescribirse antibióticos de amplio espectro y luego se readecua a medida que obtenemos los resultados de susceptibilidad del urocultivo. (Barukha V. et al., 2024)

1a

En la mayoría de centros se busca rutinariamente de bacteriuria y se usa profilaxis entre los 3 a 6 meses de trasplante para prevenir ITUs sintomáticas y potencial disfunción temprana del injerto. En un metaanálisis de 6 estudios en 545 pacientes, la profilaxis con TMP-SMX mostró que redujo el riesgo de sepsis, septicemia por 87% y bacteriuria alrededor del 60%, aunque ninguna diferencia fue reportada en pérdida del injerto y mortalidad. (Hefziba Green, 2011)

A

A pesar de esta información, no hay un consenso entre los clínicos de trasplante en el régimen y duración profiláctico óptimo. Una profilaxis con TMP-SMX 160+800 mg diariamente es poderosamente sugerida y efectiva. Las guías KDIGO sugieren profilaxis basadas en el uso de TMP-SMX por al menos 6 meses postrasplante, que también es útil para prevenir infecciones oportunistas como Pneumocystis. Agentes alternativos debieran ser usados para pacientes conocidos por ser alérgicos a TMP-SMX como cefalexina, fosfomicina o nitrofurantoína. (Florentino M. et al., 2019)

Un reciente metaanálisis de Cochrane favorece al jugo de arándanos para la prevención de ITUs en mujeres con infecciones recurrentes. La extensión hacia pacientes con trasplante renal podría ser de interés y puede ser considerado. (Williams G. et al., 2023) (Florentino M. et al., 2019)

Infección viral

Además de la invasión viral a las células, la oncogénesis y la predisposición a otras infecciones son situaciones asociadas en pacientes inmunocomprometidos con infección viral. (Bharati J. et al., 2023)

Las infecciones virales respiratorias, incluyendo influenza, virus sincitial respiratorio y COVID-19, pueden resultar en infecciones severas en RTR, pero frecuentemente son autolimitadas. Vacunas para influenza son recomendadas en todos los pacientes receptores de trasplante y sus contactos cercanos. La terapia antiviral con inhibidores de la neuraminidasa es recomendada para el tratamiento de RTRs. Aunque la terapia óptima para COVID-19 todavía no ha sido definida para RTRs, la mayoría de guías recomiendan el uso de remdesivir, dexametasona y/o plasma convaleciente. (Agrawal A. et al., 2022)

Virus de Epstein Barr

El virus de Epstein Barr (VEB) es un herpesvirus humano que infecta alrededor del 90% de los adultos. Es transmitido principalmente por las secreciones orofaríngeas y por lo general la infección primaria es asintomática. El VEB permanece latente dentro de los linfocitos B, pero puede reactivarse postrasplante y manifestarse como viremia asintomática, síndrome de mononucleosis infecciosa u otro órgano afectado, como hepatitis, miocarditis y pancreatitis.

La mayoría de infecciones sintomáticas en RTRs son infección primaria, probablemente relacionada a reactivación del virus del donador. La mayor

presentación de VEB es el desorden linfoproliferativo postrasplante (DLPT). Las guías recientes recomiendan evaluación de rutina para riesgo de VEB en receptores de alto riesgo (donador seropositivo/ receptor seronegativo) con carga viral. El monitoreo se realiza en intervalos cada 2-3 meses luego del primer año de trasplante y después de tratamiento de rechazo agudo. La reducción de inmunosupresión debería ser considerada en receptores seronegativos para VEB con incremento de carga viral para VEB.

El DLPT representa el 21% de todos los cánceres en receptores de trasplante de órganos sólidos. Ocurre mayormente en el primer año de trasplante, en individuos más jóvenes y es asociado a positividad de VEB; el mayor riesgo es el seroestado D+/R- para VEB. Si hay sospecha clínica para DLPT, se debería obtener la carga viral para VEB. Si es positivo, la piedra angular para el manejo de VEB/DLPT es la reducción de inmunosupresión, lo cual conduce a regresión de la enfermedad en 20-80% de los casos. Al diagnosticar DLPT debe ser manejado en conjunto con oncología, que probablemente recomiende rituximab, quimioterapia y/o radioterapia, según sea el caso. Por último, en un segundo trasplante, la recurrencia de DLPT es muy baja (Agrawal A. et al., 2022).

Infección por citomegalovirus

La mayoría de adultos en la población general (50-97%) son seropositivos para citomegalovirus (CMV). El mayor riesgo de infección es la realización de trasplante con seroestado (IgG) D+/R-, seguido de sobreinmunosupresión y uso de timoglobulina de conejo. La profilaxis efectiva antiviral ha reducido la enfermedad por CMV significativamente de 56% a menos de 34% en pacientes de alto riesgo (D+/R-) y a menos de 5% en el resto de pacientes. La profilaxis estándar es valganciclovir 900 mgr/d por 100 días en pacientes de riesgo intermedio (R+) y 200 días en pacientes de alto riesgo ya conocidos. Se menciona que esta profilaxis cubre a otros tipos de herpes como el simplex y el de varicela zoster. (Bharati J. et al., 2023)

Cuando hay activación del CMV en pacientes con trasplante, se pueden clasificar en efectos directos e indirectos. Los directos son producidos por una alta tasa de replicación viral y producen la infección o enfermedad por CMV, que se evidencia en la detección de carga viral de forma sérica. La enfermedad por CMV se define cuando el paciente infectado presenta síntomas, bien en forma de síndrome viral o como afectación visceral. Se considera síndrome viral cuando existe fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, durante al menos 2 días en un periodo de 4 días, asociada a la presencia de leucopenia, trombocitopenia o elevación de transaminasas junto con la detección del virus en sangre.

La afectación visceral por CMV se manifiesta por síntomas y signos en el órgano afectado. Las afectaciones viscerales más comunes son la neumonía, la enfermedad digestiva, la hepatitis, la encefalitis, la retinitis, la nefritis, la cistitis, la miocarditis y la pancreatitis. Los efectos indirectos son más difíciles de reconocer y se deben a la interacción de bajas tasas de replicación viral con el sistema inmune. Se han asociado con un incremento de la morbilidad (infecciones oportunistas), pérdida del injerto, rechazo agudo y crónico, diabetes mellitus postrasplante y mortalidad a largo plazo. (López Oliva M. et al., 2022)

El diagnóstico de enfermedad por CMV es basado en la demostración de carga viral, con un valor de corte no estandarizado de $>10,000$ copias/ml. El tratamiento de elección en la mayoría de centros se basa en valganciclovir 900 mg cada 12 h o ganciclovir intravenoso 5 mg/kg cada 12 horas (código LBM IGSS 50, 139), (preferido en condiciones que amenaza la vida como neumonía o colitis severa) por al menos 2-3 semanas o hasta que la carga viral sea indetectable. A la vez de iniciar terapia antiviral, se recomienda reducir inmunosupresión y valorar discontinuar la terapia antimetabolito. Después de este tiempo, si no hay respuesta clínica y aún alta carga viral, se sospecha de resistencia a antiviral. Se valora utilizar cedofovir o marivabir, se deberá referir a centro de trasplante para su tratamiento. (Bharati J. et al., 2023)

Infección por poliomavirus

El poliomavirus BK es un poliomavirus humano identificado en la orina de un RTR con estenosis ureteral. La infección primaria por BK virus ocurre durante la infancia, con una exposición de casi el 90% en adultos. Los virus se mantienen latentes en los túbulos del riñón y en el uroepitelio. En personas inmunocomprometidas, la enfermedad puede progresar de viruria asintomática hasta viremia y enfermedad órgano-invasiva. Cuando invade al riñón produce nefropatía que puede progresar hasta pérdida de injerto.

La nefropatía ocurre en pacientes con persistencia de altos títulos de viremia, > 10,000 copias/ml y es visto en 1%-10% de todos los RTR. En la mayoría, ocurre en el primer año postrasplante, cuando el grado de inmunosupresión es más alto. El riesgo más significativo es el grado de inmunosupresión, pero otros factores involucrados incluyen los relacionados al donador (viruria, sexo femenino, donador cadavérico), relacionados al receptor (sexo masculino, altamente sensibilizado, ABO incompatibles, desigualdad en HLA, baja actividad de células T) o relacionados al trasplante (stent ureteral, tratamiento para rechazo agudo, exposición a tacrolimus). (Bharati J. et al., 2023)

Las guías recientes recomiendan vigilancia con cargas virales cada mes por los primeros 9 meses, luego cada 3 meses hasta llegar a los dos primeros años postrasplante. También se debe realizar cuando se evalúa por disfunción del injerto y con una biopsia renal. La detección temprana combinada con una reducción en la inmunosupresión puede prevenir la progresión a nefropatía asociada a poliomavirus y preservar la función del injerto. (Agrawal A. et al., 2022)

La biopsia renal es el estándar de oro para el diagnóstico y es útil para valorar la severidad de la enfermedad, la cronicidad y rechazo concurrente. La piedra angular para el manejo de viremia por BK y nefropatía es la reducción de inmunosupresión. Otras terapias adjuntas son usadas, que incluyen inmunoglobulina IgG, leflunamida (código LBM IGSS 191, 10417) y cidofovir. (Agrawal A. et al., 2022)

Infección por hongos

Las infecciones fúngicas generalmente afectan los pulmones; no obstante, la candidiasis oral, genital y las infecciones diseminadas no son infrecuentes. La mayoría ocurre 6 meses postrasplante, correlacionadas con el estado neto de inmunosupresión y el tipo de exposición. Las más comunes vistas en el paciente con trasplante renal son: *Pneumocistis Jirovecii*, aspergilosis, candidiasis, histoplasmosis, cryptococosis y microsporidiosis. (Agrawal A. et al, 2022)

La coinfección con enfermedad por CMV y tuberculosis es común. Las infecciones virales previas, TB, uso de altas dosis de esteroides, hiperglicemia, neutropenia, edad avanzada y enfermedad hepática crónica incrementan el riesgo de infecciones fúngicas en el RTR. (Bharati J. et al., 2023)

Infección parasitaria

Las infecciones más frecuentes son las cryptosporidiosis y strongiloidiasis. (Bharati J. et al., 2023)

Cryptosporidiosis

El *Cryptosporidium parvum* causa diarrea en toda la población. La transmisión generalmente es a través de agua o comida contaminada y menos comúnmente por transmisión sexual en hombres. Pocos quistes (10-50) se necesitan para causar severa infección en paciente con inmunocompromiso, y se presenta como diarrea acuosa crónica, malabsorción, fiebre grado bajo y leve dolor abdominal. El diagnóstico se basa en observar los quistes de *Cryptosporidium* en un examen de heces y el tratamiento de elección es nitozoxanida 500-1000 mg cada 12 horas por 2 semanas; si hay casos refractarios, puede intentarse con azitromicina. (Bharati J., et al., 2023)

Strongiloidiasis

El *Strongylides stercoralis* es asociado a infección severa (síndrome de hiperinfección) en el RTR. Los síntomas incluyen: diarrea, dolor abdominal, rash cutáneo y disnea; es asociado comúnmente con eosinofilia periférica. En radiografía de tórax resalta los infiltrados intersticiales bilaterales difusos. El diagnóstico se basa en observar las larvas filariformes en la muestra de esputo y se puede ver también en la muestra de heces. Se deberá tomar en cuenta si el paciente tiene historia de viajar. El tratamiento de primera línea es ivermectina. (Bharati J. et al., 2023)

Vacunación postrasplante

Idealmente debieran administrarse previo al trasplante la mayoría de vacunas conocidas, pero postrasplante se recomiendan llevar esquema de vacunación. (Bharati J. et al., 2023) Ver tabla 6.

Tabla 6. Esquema de vacunación postrasplante

Vacunación de rutina	Vacunación relacionada a viajero
Influenza	Influenza
Hepatitis B	Hepatitis B
Hepatitis A	Hepatitis A
TDAP Difteria/Tétanos/Pertussis	TDAP Difteria/Tétanos/Pertussis
Pneumococo (conjugado y polisacárido)	Rabia
Papiloma virus humano	Encefalitis japonesa
Herpes Zoster	Salmonella Typhi

Nota: tomado de (Bharati J. et al., 2023).

La infección es una complicación frecuente en el RTR. El estudio pretrasplante es muy importante. La profilaxis en el periodo postrasplante (3-6 meses) para las infecciones comunes que pudieran afectarlos ha reducido significativamente la morbilidad que causan las infecciones en este grupo especial de pacientes con inmunosupresión. El entendimiento de las líneas de tiempo de las infecciones postrasplante, el estado neto de inmunosupresión y la distribución geográfica de los patógenos nos ayudan a individualizar a cada paciente con sospecha de infección. La terapia empírica y agresiva específica en estos pacientes es muy importante para mejorar los resultados.

Trasplante renal y embarazo

El primer embarazo exitoso en la recepción de trasplante de riñón ocurrió en 1958 a Edith Helm de 23 años, quien recibió un riñón de su hermana gemela idéntica en 1956 y dio a luz a un niño sano a término de 3,300 gramos por cesárea. Su hermana gemela, Wanda Foster, también dio a luz cuatro veces con éxito después de donar el riñón. Desde entonces, ha habido muchos embarazos exitosos que se han reportado en receptores de trasplante de riñón que ofrecen esperanza a las mujeres que siempre han deseado concebir.

Efectos del embarazo en el injerto renal

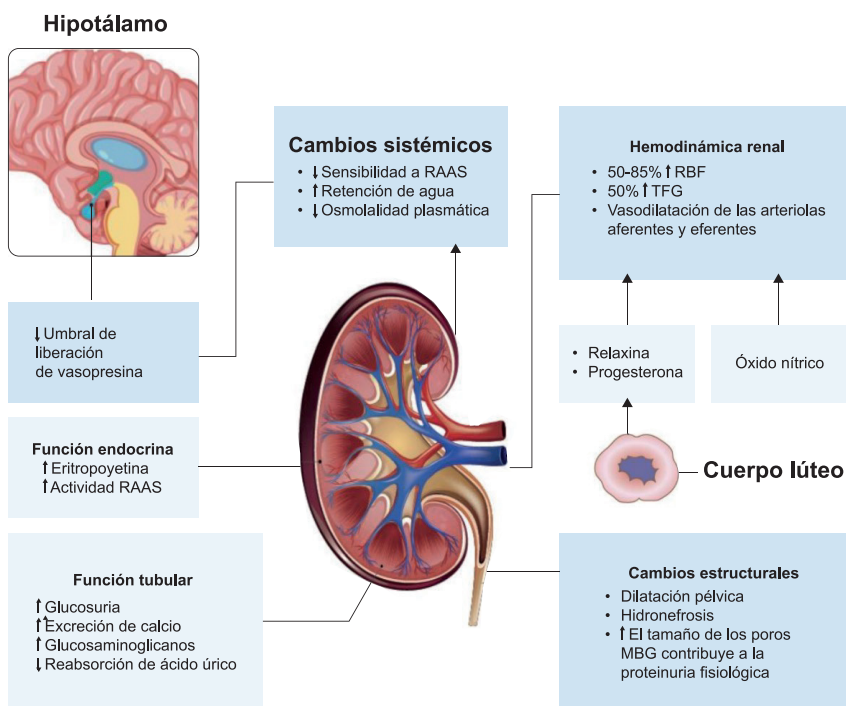
Un embarazo normal conduce a la hiperfiltración, la vasodilatación intrarrenal y el aumento del flujo plasmático efectivo sin un aumento concomitante de la presión intraglomerular. Hay un aumento en la tasa de filtración glomerular de aproximadamente un 50% con una disminución en la concentración sérica de creatinina y urea. El aloinjerto renal es capaz de adaptarse a los cambios fisiológicos del embarazo con un aumento en el aclaramiento de creatinina de aproximadamente el 30% en el primer trimestre, que se mantiene con una pequeña disminución en el segundo trimestre y vuelve al nivel previo al embarazo durante el tercer trimestre.

Davison informó que el aumento en el aclaramiento de creatinina de 24 horas en mujeres sanas fue comparable a los receptores de aloinjerto

a las 10 semanas de gestación (34% frente al 38%). Los receptores de aoinjerto también tienen una mayor excreción de proteínas en 24 horas en comparación con las mujeres sanas. Aumenta a lo largo del embarazo, se multiplica por tres veces más al tercer trimestre, que regularmente supera los 500 mg (en comparación con 200 mg en mujeres sanas) y vuelve a los niveles previos al embarazo a los 3 meses de posparto.

La proteinuria en el embarazo nunca debe atribuirse a cambios normales relacionados con el embarazo y se deben descartar las comorbilidades comunes como la infección del tracto urinario y la preeclampsia.

Figura 7. Efectos de embarazo en el trasplante renal



Nota: tomado de Wiles K S. et al., 2017. Modificado por grupo de desarrollo.

La tasa de embarazo en pacientes trasplantadas y en diálisis es de 1 y 10%

Fisiopatología pobremente comprendida:

- Eje hipotálamo-pituitario-ovario
- Inflamación y estrés oxidativo
- Ciclofosfamida
- Disfunción sexual en ERC
- Elección reproductiva (en Holanda, el 88% de los nefrólogos recomendaron a sus pacientes no embarazo) (Wiles KS. et al., 2017).

Complicaciones maternas

Hipertensión y preeclampsia

La hipertensión es común en los receptores de trasplante de riñón, con una incidencia reportada del 52% al 69%. La incidencia de preeclampsia en los receptores de trasplante renal oscila entre el 24% y el 38%, con un riesgo 6 veces mayor en comparación con la incidencia del 4-5% en la población general. Es difícil distinguir la preeclampsia de la hipertensión en los receptores de trasplante renal debido al aumento frecuente de la presión arterial después de 20 semanas en mujeres previamente normotensas y al empeoramiento relacionado con la hiperfiltración de la proteinuria preexistente.

La hiperuricemia se convierte en un marcador menos confiable para diagnosticar la preeclampsia, ya que los receptores de trasplante renal suelen tomar inhibidores de la calcineurina que también aumentan los niveles de ácido úrico. Además, el empeoramiento repentino de la hipertensión y el aumento marcado de la proteinuria también se observan en el rechazo agudo, lo que hace que el diagnóstico de preeclampsia sea aún más difícil. La hipertensión durante el embarazo aumenta el riesgo de parto prematuro, el retraso del crecimiento intrauterino y el riesgo de pérdida de injerto.

Los antihipertensivos deben iniciarse si la presión arterial es consistentemente superior a 140/90 mmHg. La alfa-metildopa y la hidralazina son los agentes tradicionales que se han utilizado de forma segura para controlar la presión arterial durante el embarazo. Otros antihipertensivos que son seguros para usar en el embarazo incluyen betabloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina están contraindicados debido a su asociación con hipoplasia pulmonar y oligohidramnios en el feto. La aspirina en dosis bajas reduce el riesgo de preeclampsia en una población de alto riesgo y debe administrarse a todos los receptores de trasplante renal.

Función de aloinjerto

El embarazo en ausencia de factores de riesgo no aumenta la tasa de pérdida del injerto. La tasa de fracaso del injerto no difirió en las mujeres embarazadas en comparación con las receptoras de aloinjertos no embarazadas en el seguimiento de 10 años (19% frente al 21%).

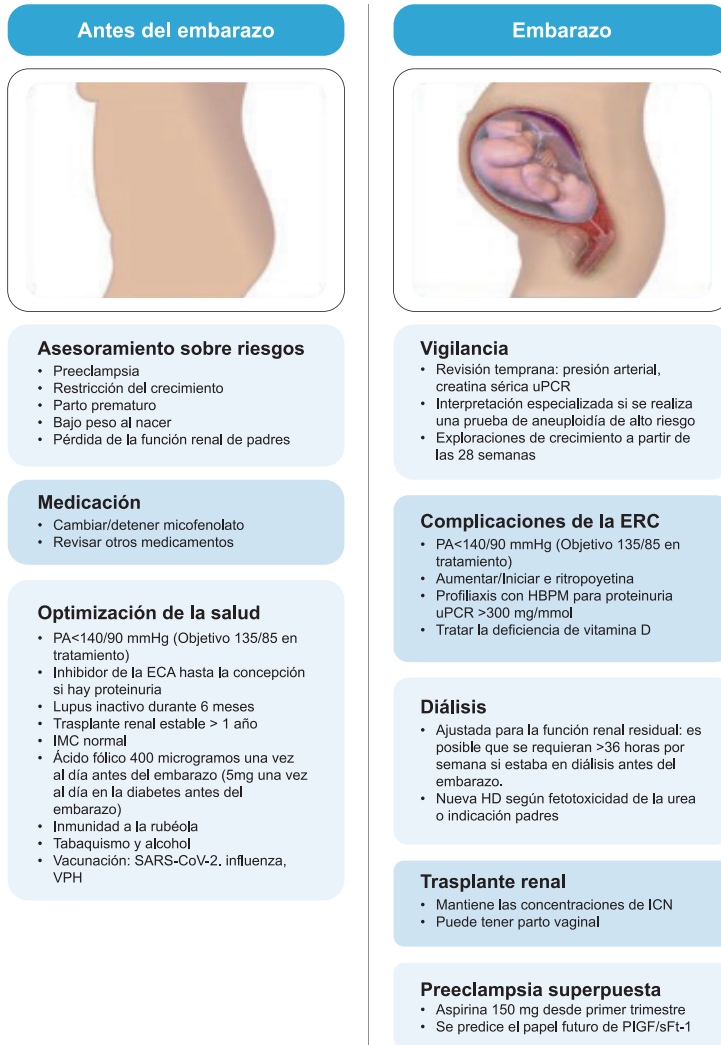
Los factores de riesgo asociados con la pérdida de injerto incluyen antecedentes de hipertensión, creatinina antes del embarazo $\geq 1,4$ mg/dL y proteinuria. Se demostró en el registro de NTPR que, de las 133 mujeres que recibieron un trasplante renal, 20 que perdieron el injerto en un plazo de 5 años tenían una creatinina sérica más alta antes del embarazo (1,6 mg/dL frente a 1,1 mg/dL), una creatinina sérica más alta después del embarazo (2,2 mg/dL frente a 1,3 mg/dL) y una mayor incidencia de rechazo durante o dentro de los 3 meses posteriores al embarazo (45% frente a 4,6 %).

El riesgo de pérdida de aloinjerto a los 5 años fue 3,3 veces mayor si la creatinina antes del embarazo era $>1,3$ mg/dL y 7,4 veces mayor si la creatinina antes del embarazo era $>1,6$ mg/dL [4]. Keitel et al. informaron que la creatinina antes del embarazo fue de $>1,5$ mg/dL en las seis mujeres que sufrieron pérdida de injerto en 2 años después del parto. Sibanda et al. mostraron que no había evidencia de un aumento

de la pérdida de aloinjerto renal después del embarazo en el estudio de casos y control emparejado, pero la supervivencia del injerto de 2 años después del embarazo fue menor en los receptores de aloinjertos con hipertensión en comparación con aquellos que no la tenían (87% frente al 100%).

La presencia de proteinuria de rango nefrótico aumenta el riesgo de aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino y prematuridad en mujeres embarazadas, por lo tanto, se recomienda que la proteinuria sea ≤ 500 mg antes del embarazo en los receptores de trasplante renal.

Figura 8. Manejo de la ERC en embarazo



Nota: tomado de (Wiles K. Skinner L. Smith P. et al., 2023). Modificado por grupo de desarrollo.

Infecciones

Las receptoras de trasplante renal embarazada tienen un mayor riesgo de infecciones, especialmente infecciones bacterianas del tracto urinario (ITU) y pielonefritis aguda, debido al uso de medicamentos inmunosupresores. La infección del tracto urinario está presente en hasta el 40% de las mujeres debido al reflujo, la hidronefrosis leve después del trasplante y la dilatación relacionada con el embarazo de los conductos de recolección renal y los uréteres. La detección de la infección del tracto urinario debe realizarse con una varilla de medición en cada visita y con cultivos de orina a intervalos de 4 semanas.

Las bacterias asintomáticas deben tratarse con antibióticos durante 2 semanas y luego la profilaxis debe continuar durante todo el embarazo. Los antibióticos utilizados para tratar las infecciones del tracto urinario incluyen la nitrofurantoína (código LBM IGSS 2110) y la cefalexina.

La infección por citomegalovirus primario (CMV) da como resultado una transmisión del 40-50% al feto, con un 5-18% de ellos sintomáticos al nacer; sin embargo, la infección secundaria tiene un menor riesgo de afectar al feto (~2%). El diagnóstico de CMV fetal se realiza mediante cultivo del líquido amniótico. El CMV congénito se asocia con pérdida auditiva, problemas de aprendizaje, microcefalia, retraso mental y muerte perinatal. No se ha demostrado el tratamiento de la madre con ganciclovir o hiperinmunoglobulina del CMV para prevenir la enfermedad por CMV fetal.

La infección por herpes simple en la madre se asocia con un mayor riesgo de aborto y puede transmitirse de la madre al niño durante el nacimiento. El tratamiento es con aciclovir (código LBM IGSS 77, 126, 127) y se prefiere la cesárea, ya que atenúa el riesgo de herpes neonatal. Los bebés nacidos de madres que son portadoras del antígeno de la hepatitis B deben recibir inmunoglobulina y vacuna contra la hepatitis B para prevenir la infección neonatal, que ofrece protección a más del 90% de los bebés. La transmisión vertical con hepatitis C se mantiene baja en <7%.

Otras complicaciones obstétricas

El riesgo de cesárea en los receptores de trasplante renal es mayor que el de las poblaciones generales, con una incidencia reportada del 43 al 64%. Bramham et al. informaron que la probabilidad de cesárea en los receptores de trasplante renal en el registro de trasplantes del Reino Unido fue 5 veces mayor y el doble de común en comparación con la población general (64% frente al 24%); la mayoría por el sufrimiento fetal y el 3% que se realizó simplemente debido a la presencia de aloinjerto renal.

La incidencia de diabetes mellitus gestacional no aumenta en mujeres embarazadas con trasplantes renales y oscila entre el 3% y el 8%.

Complicaciones fetales

La tasa de nacidos vivos en los receptores de aloinjertos es comparable a la población general y oscila entre el 71 y el 79%. Se ha informado que la incidencia del parto prematuro es tan alta como del 40 al 60% frente al 5 al 15% en la población general y se produce principalmente debido a un compromiso materno o fetal en lugar de un trabajo de parto prematuro espontáneo. Alta creatinina sérica $\geq 1,7$ mg/dL y presencia de hipertensión materna predispuesta al parto prematuro. Además, tienen una alta incidencia de partos prematuros (52 a 53%), bajo peso al nacer (42 a 46%) y IUGR (30 a 50%).

Los receptores de aloinjerto renal tienen un riesgo 13 veces mayor de partos prematuros, un riesgo 12 veces mayor de bebés con bajo peso al nacer y un riesgo 5 veces mayor de bebés pequeños para la gestación en comparación con la población general, como se informó en un estudio de Bramham et al. La edad gestacional media para el recién nacido es de 35.6 semanas, con un peso medio al nacer de 2,420 gramos. La tasa de abortos espontáneos oscila entre el 11 y el 26% (frente a 8 y 9% en la población general), pero no hay un mayor riesgo de mortalidad perinatal en ausencia de factores de riesgo de hipertensión, proteinuria y disfunción aloinjerto.

Tiempo óptimo para el embarazo

El momento óptimo para la concepción después del trasplante renal sigue siendo un área de contención. El momento ideal de la concepción en mujeres con trasplante renal es de 1 y 2 años ,según las directrices de la Sociedad Americana de Trasplantes. Las directrices europeas de mejores prácticas recomiendan retrasar el embarazo durante un período de 2 años después del trasplante. Sin embargo, es seguro concebir incluso después de 6 meses de recibir un trasplante de riñón, siempre que la función del injerto sea estable y que las mujeres no estén tomando medicamentos teratogénicos.

Hay una mayor probabilidad de un resultado fetal viable cuando la concepción es dentro de los 2 años posteriores a un trasplante. Además, para ese momento, la profilaxis viral se ha completado y la medicación inmunosupresora está en su estado. Esperar más tiempo también puede resultar en un deterioro de la función renal después del parto, que puede no recuperarse con la función renal ya en declive debido a la nefropatía crónica por aloinjerto.

Sin embargo, un estudio reciente informó que hay un mayor riesgo de fracaso del aloinjerto para los embarazos tanto en el primer año posterior al trasplante (HR: 1,25; IC del 95 %: 1,04, 1,50) como en el segundo año posterior al trasplante (HR: 1,26; IC del 95 %: 1,06, 1,50), mientras que el embarazo en el tercer año posterior al trasplante no se asoció con un mayor riesgo de pérdida de injerto censurado por muerte. (Sha S. & Verma P., 2016)

Tabla 7. Criterios para embarazo después de trasplante renal

1-2 años posterior a trasplante
Función estable del injerto, creatinina <1.5 mg/dl
No presentar episodio agudo de rechazo o que se encuentre en rechazo
Ausencia o proteinuria mínima ≤500 mg/24 hrs
Presión arterial normal o controlada
Mantenimiento de inmunosupresión en dosis estable
Descontinuar micofenolato de mofetil y sirolimus 6 semanas antes de la concepción.

Nota: tomado de (Swee Ling L.L, 2023).

Inmunosupresión

El manejo de la inmunosupresión en las receptoras de trasplante renales embarazadas es importante debido a la preocupación por el riesgo teratogénico y los posibles efectos adversos. Todos los fármacos inmunosupresores cruzan la circulación materno-fetal y se han detectado en grados variables en la circulación fetal. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) clasifica los medicamentos para la seguridad del embarazo de la siguiente manera:

Tabla 8. Clasificación de medicamentos para la seguridad en el embarazo

Categoría	Seguridad en el embarazo	Ejemplos
Categoría A	Seguros	Hierro, potasio, calcio, levotiroxina
Categoría B	Bastante seguros	Amoxicilina, diclofenaco, azitromicina, clotrimazole, insulina
Categoría C	Posibles efectos adversos en el feto	Tramadol, albuterol, fluoxetina
Categoría D	Evidencia de riesgo fetal	Tetraciclina, fenitoína
Categoría X	Anomalías fetales	Estradiol, misoprostol, atorvastatina, isotretinoína

Nota: tomado de FDA.

- A (sin riesgo humano),
- B (estudios con animales que muestran riesgo, pero sin evidencia de riesgo humano),
- C (riesgo humano no descartado),
- D (evidencia de riesgo humano) y
- X (absolutamente contraindicado).

La mayoría de los medicamentos entran en la categoría C, donde hay que sopesar el riesgo y los beneficios.

Medicamentos inmunosupresores de uso común utilizados en los receptores de trasplante renal

Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina, incluidos el tacrolimus (código LBM IGSS 208, 2098,10515) y la ciclosporina (código LBM IGSS 2008), se consideran seguros durante el embarazo. Los inhibidores de la calcineurina cruzan la placenta y entran en la circulación fetal; los niveles sanguíneos detectados en el feto son aproximadamente la mitad de los de la madre. La prevalencia de malformación estructural congénita mayor en mujeres con inhibidores de la calcineurina es de aproximadamente del 4 al 5 % y es comparable a la incidencia reportada en la población general del 3 al 4%.

Se ha demostrado que la ciclosporina aumenta la producción de tromboxano y endotelina, lo que aumenta la resistencia del lecho vascular, que está implicada en la patogénesis de la preeclampsia. También aumenta el riesgo de bebés de bajo peso al nacer, IUGR y pequeños para bebés en edad gestacional.

Los estudios en animales han demostrado que la exposición in útero a los inhibidores de la calcineurina causa órganos linfáticos periféricos hipoplásicos, células T inmaduras y reactividad de las células T no funcionales. En los recién nacidos humanos, la ciclosporina puede causar células T inmaduras y un bajo número de células B, lo que posiblemente puede conducir al desarrollo de autoinmunidad. Se encontraron retrasos en el desarrollo en el 16% de los niños con una edad media de 4,4 años que recibieron ciclosporina en el útero.

Sin embargo, los datos sobre el seguimiento neurocognitivo pediátrico son limitados y la consecuencia a largo plazo de la exposición in utero a los inhibidores de la calcineurina sigue siendo limitada. Hay una elevación de la dosis del 20-25% de los inhibidores de la calcineurina de los niveles preembarazo requeridos durante la gestación debido

al aumento tanto del volumen de distribución como de la actividad metabólica de la vía del citocromo P450 3A.

Los niveles de depresión de ciclosporina disminuyen en un promedio del 23% en el primer trimestre, del 39% en el segundo trimestre y del 29% en el tercer trimestre. Recomendamos un monitoreo más frecuente del nivel de depresión de la sangre completa durante el embarazo con niveles quincenales en el primer y segundo trimestre, niveles semanales en el tercer trimestre y niveles repetidos dentro de una semana después del parto. Embarazo con niveles quincenales en el primer y segundo trimestre, niveles semanales en el tercer trimestre y niveles repetidos dentro de una semana después del parto. Azatioprina (código LBM IGSS 684) es un profármaco que se metaboliza rápidamente a 6-mercaptopurina y es seguro para ser utilizado como inmunosupresión en el embarazo, a pesar que la FDA lo ha incluido como un medicamento de clase D. La 6-mercaptopurina pasa a la circulación fetal, pero el hígado fetal carece de la enzima inosinato pirofosforilasa necesaria para la conversión al metabolito activo ácido tioinosínico y, por lo tanto, el feto está protegido del efecto adverso.

Uso común de medicamentos inmunosupresores en el trasplante

Categoría de embarazo de la FDA: inducción basiliximab B, alemtuzumab C, antitimocitos globulina C, metilprednisolona C, mantenimiento azatioprina D, ciclosporina C, tacrolimus C, micofenolato mofetil D, sirolimus, rapamicina C, prednisona B belatacept C, leflunomida X.

Tratamiento del rechazo: globulina antitimocitos C, basiliximab B, está protegido de su efecto adverso. La azatioprina es teratogénica en ratas en dosis altas de 6 mg/kg de peso corporal, pero no se han descrito anomalías en dosis ≤ 2 mg/kg en la descendencia. También se asocia con la mielosupresión relacionada con la dosis en el feto, pero la leucopenia neonatal suele ser rara, si el recuento de glóbulos blancos maternos es superior a 7500/mm³.

Corticosteroides: los esteroides comúnmente utilizados en los receptores de trasplante renal incluyen la prednisona (categoría B) y la metilprednisolona (categoría C). El metabolismo placentario de los corticosteroides es eficiente, ya que el 90% de la dosis materna se metaboliza en la placenta antes de que llegue al feto; y la relación entre la sangre materna y del cordón umbilical es de aproximadamente 10:1. Se han notificado casos esporádicos de inmunosupresión suprarrenal fetal, hipoplasia tímica y paladar hendido, generalmente a dosis de más de 20 g/día.

Además, los esteroides aumentan el riesgo de ruptura prematura de las membranas y de hipertensión materna durante el embarazo. El tratamiento del rechazo al injerto con esteroides si se justifica durante el embarazo no está contraindicado.

Micofenolato mofetil: es un medicamento para gatos y se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo y malformación congénita. Las anomalías de las extremidades y faciales son las malformaciones congénitas más comunes e incluyen microtías, uñas hipoplásicas, quinto dedo acortado, labio leporino y paladar hendido, hernia diafragmática congénita y defectos cardíacos congénitos. El micofenolato mofetil está contraindicado en el embarazo y debe interrumpirse 6 semanas antes de la concepción.

No está claro qué hacer en el contexto de un embarazo no planificado; sin embargo, la decisión debe basarse en cada paciente individual después de que se haya proporcionado el asesoramiento adecuado. El riesgo de malformaciones no aumenta en los embarazos engendrados por los receptores de trasplantes que toman micofenolato.

Tabla 9. Agentes inmunosupresores usados en mujeres embarazadas y trasplante renal

Droga	Categoría de FDA	Efectos fetales	Recomendaciones en embarazo	Recomendaciones en lactancia
Recomendación que debe ser detenida antes del embarazo				
Micofenolato de mofetilo/ Ácido micofenólico	D	Anormalidades congénitas, paladar hendido atresia traqueoesofágica	No; dejar de 6 a 12 semanas antes de la concepción	No
Sirolimus	C	Toxicidad en estudios con animales, pero no teratogenicidad	No; dejar de 6 a 12 semanas antes de la concepción	Desconocido
Everolimus	C	Toxicidad en estudios con animales, pero no teratogenicidad	No; dejar de 6 a 12 semanas antes de la concepción	Desconocido
Belatacept	Desconocido	Datos son limitados	No administrar en embarazo	Desconocido
Inmunosupresión comúnmente usada durante el embarazo				
Prednisona	C	Raro, excepto en grandes dosis (cataratas, insuficiencia suprarrenal e infección); posible ↑ en fisuras orales	Si	Si; no se anima si la dosis de prednisona es >60 mg al día
Azatioprina	D	Anomalías congénitas esporádicas y alteración inmune transitoria	Si	Si
Tacrolimus	C	Raro; hiperpotasemia reversible e insuficiencia renal	Si; ↑ dosis para alcanzar los niveles objetivo previos al embarazo	Si
Cyclosporina	C	Raro; hiperpotasemia reversible e insuficiencia renal	Si; ↑ dosis para alcanzar los niveles objetivo previos al embarazo	Si
Inmunosupresión utilizada para el tratamiento de rechazo				
Metilprednisolona	C	Raro; cataratas, insuficiencia suprarrenal e infección	Si	Si
Globulina Anti timocito	C	Desconocido	No administrar en embarazo	Desconocido; posiblemente se transfiere a leche materna
Inmunoglobulinas Intravenosa	C	No reportado	Si	Desconocida
Rituximab	C	Infección y Deficiencia reversible de células B	Evite el embarazo durante 6 meses después de la exposición; no administre durante el embarazo.	

Nota: tomado de (Swee-Ling L.L., 2023). Modificado por grupo de desarrollo.

Labor y parto

El parto vaginal es la ruta preferida de parto y la cesárea está indicada solo para indicaciones obstétricas. El aloinjerto renal, que se encuentra en la falsa pelvis, no obstruye el parto del feto. El trabajo de parto espontáneo se puede permitir hasta 38 a 40 semanas si no hay complicaciones obstétricas. Los esteroides de dosis de estrés deben administrarse a las mujeres durante el trabajo de parto que se mantienen con esteroides para la inmunosupresión.

El embarazo en el receptor de trasplante renal es de alto riesgo y debe ser gestionado por un equipo multidisciplinario de obstetra, neonatólogo y nefrólogo de trasplantes de alto riesgo. Recomendamos un seguimiento cercano con el nefrólogo de trasplantes cada 2 semanas durante la atención prenatal. (Shah S. & Verma et al. 2016)

Anticoncepción

Un embarazo no planificado después del trasplante puede exponer tanto a la madre como al feto al riesgo de resultados adversos y los pone en mayor riesgo de aborto inducido. Más del 90% de los embarazos no fueron planificados después del trasplante, como se informó en la clínica de trasplante británica. Entre las mujeres que recibieron un trasplante, solo se aconsejó al 48,7% que usara anticonceptivos y el 72,1% estaba utilizando el método anticonceptivo.

Por lo tanto, se recomienda que las mujeres en edad fértil reciban asesoramiento anticonceptivo como parte de su atención de rutina, que debe comenzar antes del trasplante. El método anticonceptivo efectivo debe comenzar inmediatamente después del trasplante. Las mujeres que no han sido inmunizadas contra la rubéola deben recibir la vacuna antes del trasplante, ya que las vacunas virales vivas están contraindicadas después del trasplante.

Los datos sobre el método anticonceptivo ideal en los receptores de trasplante renal siguen siendo limitados. El método de barrera no es una forma óptima de anticoncepción debido a la posibilidad de fracaso. Los dispositivos intrauterinos pueden aumentar las posibilidades de infección y, además, conducir a un fracaso anticonceptivo debido a la reducción de las propiedades antiinflamatorias y a la disminución de la eficacia en asociación con los medicamentos inmunosupresores. La Conferencia de Consenso de la Sociedad Americana de Trasplantes ha sugerido el uso de anticonceptivos orales de baja dosis de estrógeno/progesterona o progestina solo en receptores de trasplante renal si la hipertensión está bien controlada.

El Centro para el Control de Enfermedades recomienda el uso de métodos hormonales o dispositivos intrauterinos en receptores de trasplantes de órganos sólidos sin complicaciones. Sin embargo, en pacientes que se ha complicado con insuficiencia aguda o crónica de aloinjerto, los métodos combinados de estrógeno/progesterona plantean riesgos inaceptables para la salud. La anticoncepción quirúrgica, como la ligadura de trompas, debe aconsejarse en mujeres que hayan completado su familia. Los médicos deben discutir el riesgo y el beneficio de cada método anticonceptivo con los receptores de trasplante renal y tener en cuenta su deseo y estilo de vida para determinar el anticonceptivo más efectivo. (Shah S. & Verma et al. 2016)

Lactancia

Las pacientes con receptores de trasplantes que toman prednisona, azatioprina (código LBM IGSS 323,325), ciclosporina (código LBM IGSS 189, 698) y tacrolimus (código LBM IGSS 208, 2098, 10515) no deben ser disuadidas de amamantar. Ahora está bien establecido que los bebés que son amamantados por madres con prednisona, azatioprina y ciclosporina/tacrolimus tienen una exposición menor a través de la leche materna que en el útero y no tienen efectos adversos. La absorción estimada de tacrolimus de la leche materna es equivalente al 0,23% de la dosis materna ajustada por peso, que es insignificante; y la lactancia

materna no ralentiza la disminución de los niveles de tacrolimus en los bebés desde niveles más altos al nacer.

Los bebés amamantados por mujeres con ciclosporina reciben menos de 300 mcg por día de ciclosporina y absorben cantidades indetectables. La exposición de la leche materna a los corticosteroides es como máximo el 0,1% de la dosis materna total y la dosis materna de prednisona de hasta 20 mg/día no causa efectos adversos en los bebés. Del mismo modo, la cantidad de azatioprina en la leche materna y el suero infantil es insignificante; y la lactancia materna se considera segura. La información clínica sobre la lactancia materna es inadecuada para el ácido micofenólico, el sirolimus, el everolimus, el belatacept; y se debe evitar la lactancia materna. (Shah S. & Verma et al. 2016)

05 Glosario

Clamp hiperinsulinémico-euglicémico

Es una prueba considerada como el estándar de oro para diagnosticar resistencia a la insulina, ya que provee la medida más confiable de sensibilidad tisular a la insulina. Es una técnica empleada en la investigación y no en la práctica clínica.

Diabetógenos

Son factores que pueden contribuir al desarrollo de la diabetes, como ciertos fármacos y sustancias químicas.

Glucolipotoxicidad

Es una condición que se produce cuando hay niveles elevados de glucosa y ácidos grasos en el cuerpo. Esto causa estrés oxidativo en las células, lo que puede llevar a la apoptosis.

Obesidad central

Es una acumulación excesiva de grasa en la zona abdominal. También se conoce como obesidad abdominal o visceral.

Poliquistosis renal

Es una patología hereditaria que se caracteriza por la formación de quistes en ambos riñones, los cuales aumentan de tamaño, pero tienen menos tejido funcional.

Viremia

Se refiere a la presencia de virus en la sangre.

Viruria

Se refiere a la presencia de virus en la orina.

Referencias bibliográficas

Agrawal A. et al. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. CJASN 2022;17(2): p 286-295. DOI: 10.2215/CJN.15971020

Alaaeldin MK, et al. Post-Transplant Diabetes: Prevalence, Risk, and Management Challenges; Dubai Diabetes Endocrinol Journal, 2022. DOI:10.1159/000522092

Alexandrou ME, et al. Hypertension in Kidney Transplant Recipients. World J Transplant 2022;12(8):211-222. DOI: 10.5500/wjt. v12.i8.211 ISSN 2220-3230 (online)

Bharati J, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Infections in Kidney Transplantation. Seminars in Nephrology 2023; 43:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2023.151486>

Bharuka V, et al. Comprehensive Review of Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients: Clinical Insights and Management Strategies. 2024 Cureus 16(2): e53882. DOI 10.7759/cureus.538

Courjon J, et al. Bacterial infections in solid organ transplant recipients. Curr Opin Organ Transplant 2024; 29:155-160. DOI:10.1097/MOT.0000000000001134

De la Fuente-Mancera JC, et al. Management of long-term cardiovascular risk factors post organ transplant. Curr Opin Organ Transplant 2022, 27:29–35. DOI:10.1097/MOT.0000000000000950

Florentino M. et al, Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. Journal of Nephrology 2019; 32, 751–76. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00585-3>

Fishman JA, et al. Infection in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. (2020), Eighth Edition. 516-538.

Hailing Lin†, Jiqiang Yan†, Lei Yuan, Beibei Qi, Zhuqing Zhang, Wanlu Zhang, Aihua Ma and Fuwan Ding; Impact of diabetes mellitus developing after kidney transplantation on patient mortality and graft survival: a meta-analysis of adjusted data; Lin et al. *Diabetol Metab Syndr* (2021) 13:126 <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00742-4>

Hefziba Green, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Infect Dis* 2011; 13: 441–447. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00644.x>

Heinze G. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 889-899 DOI:10.1681/ASN.2005090955

Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Mar;15(3):172-188. [PubMed]

Keitel E., Bruno RM, Duarte M, Santos AF, Bittar AE, Bianco PD, Goldani JC y García VD. Resultado del embarazo después del trasplante renal. *Procedimientos de trasplante*. (2004) 36, núm.4, 870-871, 15194297. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.03.089> ,

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99: S1-S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.

Korogiannou M, et al. Performance of Office versus Ambulatory Blood Pressure in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol* 2021; 52: 548-558. DOI: 10.1159/000517358

Laguna-Castro M, Rodríguez-Durán A, Cobacho-Salmoral O, Crespo-Montero R. Embarazo y trasplante renal. Una revisión sistemática. *Enferm Nefrol.* 2021 oct-dic;24(4):337-50. Disponible: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842021000400002

Lo C, Jun M, Badve SV, Pilmore H, White SL, Hawley C, et al. Glucose-lowering agents for treating pre-existing and new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD009966.

López Oliva M et al. Infecciones en el Trasplante Renal. *Nefrología al Día.* 2022:1-38.

Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant.* 2004; 4:2135–8.

Martín-Dávila P. et al. Inmunosupresión e infección en el paciente Trasplantado. *Enferm Infecc y Microbiol Clin* 2007; 25(2):143-54

Montero N, Oliveras L, Soler MJ. & Cruzado JM. et al; Management of post-transplant diabetes mellitus: an opportunity for novel therapeutics; *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, no. 1, 5–13; doi:10.1093/ckj/sfab131

Nassar M, et al. New onset hypertension after transplantation. *World J Transplant* 2022 March 18; 12(3): 42-54 DOI: 10.5500/wjt.v12.i3.42

Naufel R, et al. Arterial Hypertension in Kidney Transplantation: huge importance, but few answers. *Braz. J. Nephrol.* 2023;45(1):84-94. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0109en>

Nechtle SJ, et al. Cardiovascular Disease in Kidney Transplantation. Kidney Transplantation: Principles and Practice. (2020), Eighth Edition. 496-516.

Ngoc-Yen T. et al Diabetic Kidney Disease in Post-Kidney Transplant Patients. J. Clin.Med.2024,13,793. [https:// doi.org/10.3390/jcm13030793](https://doi.org/10.3390/jcm13030793)

Opelz G, et al. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. Kidney Int. (1998) 53:217–22. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998. 00744.x

Opelz G. et al. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 3257-3262 DOI: 10.1681/ASN.2006050543

Pisano A. et al. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2020; 35: 878-887 DOI: 10.1093/ndt/gfz092

Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, Bayés-Genís B, Benítez-Ruiz R, Lampreabe I, Lauzurrica R, Osorio JM, Osuna A, Domínguez-Rollán R, Ruiz JC, Jiménez-Sosa A, González-Rinne A, Marrero-Miranda D, Macía M, García J, Torres A. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 2016 Mar;31(3):495-505. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016+Mar%3B31%283%29%3A495-505>

Rodriguez Rodriguez AE, Triñanes J, Velazquez-Garcia S, Porrini E, Vega Prieto MJ, Díez Fuentes ML, Arevalo M, Salido Ruiz E, Torres A. The higher diabetogenic risk of tacrolimus depends on pre-existing insulin resistance. A study in obese and lean Zucker rats. Am J Transplant. 2013 jul;13(7):1665-75. [Pubmed]

Shah S. & Verma P; Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients; Department of Nephrology and Hypertension, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA 2Division of Neonatal/Perinatal Medicine, Brown University, Providence, RI, USA; Hindawi Publishing Corporation International Journal of Nephrology Volume 2016, Article ID 4539342, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4539342>

Sharif A, et al. International consensus on post-transplantation diabetes mellitus nephrol Dial Transplant, 2024, 39, 531–549 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad258>

Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohney S, Säemann MD. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant. 2014 Sep;14(9):1992-2000.

Sibanda N., Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ y Rudge CJ, Embarazo después de un trasplante de órganos: un informe del Registro de Embarazos con Trasplante del Reino Unido, Trasplante. (2007) 83, No.10, 1301-1307, <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000263357.44975.d0>

Stavart L, Verly C, Venetz JP, Baud D, Legardeur H, Vial Y & Golshayan D. Pregnancy after kidney transplantation: an observational study on maternal, graft and offspring outcomes in view of current literature; Type Original Research Published 27 July 2023 DOI 10.3389/fneph.2023.1216762

Swee-Ling L. L; August 2023. ASN Kidney News; Pregnancy and Kidney Transplantation. Volume 15: Issue 8, p13-16, Disponible: https://www.kidneynews.org/view/journals/kidney-news/15/8/article-p13_8.xml

Tantisattamo E, et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Front. Med.* 2020; 7:229. doi: 10.3389/fmed.2020.00229

Torres Ramírez A., et al. Diabetes tras el Trasplante Renal; Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife; Received: August 6, 2021 Accepted: January 12, 2022 Published online: July 11, 2022

Wertzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Döller D, Pacini G, et al. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Transplantation.* 2013;95:456–62.

Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: 1269-1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065

Wiles K, Skinner L, Smith P. Renal disease in pregnancy; National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 28, 2023.

Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease; Affiliations expand; DOI: 10.1038/nrneph.2017.187

Williams B et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018; 36: 1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940]

Williams G. et al, Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 11. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub7



Instituto Guatemalteco de
Seguridad Social

7ª avenida 22-72 zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224
www.igssgt.org



ISBN: 978-99939-56-05-1

