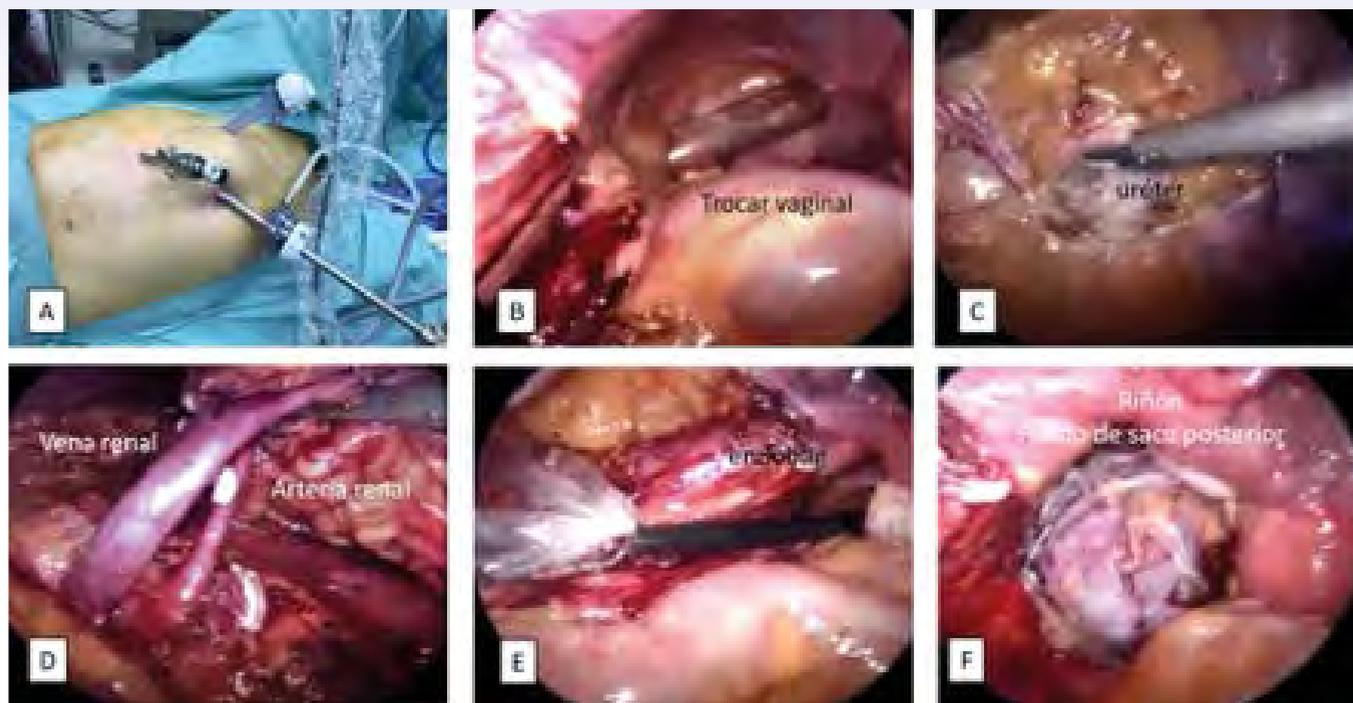


## ■ COVID-19 y Trasplante

### ■ Nefrectomía Laparoscópica en el Donante Renal

#### ■ Trasplante Renal en la Enfermedad de Fabry



Imágenes de técnica quirúrgica de nefrectomía laparoscópica



SOCIEDAD ARGENTINA  
DE TRASPLANTES

[www.sat.org.ar](http://www.sat.org.ar)

Con el tiempo, incluso cambios sutiles pueden conducir a un verdadero progreso. Comparado con Prograf, Prograf® XL reduce la variabilidad optimizando la exposición a tacrolimus<sup>1,2</sup> y mejora la adherencia al tratamiento<sup>3</sup>. Esto podría explicar una sobrevida del injerto hepático significativamente mayor, evidenciada en un análisis retrospectivo del Registro Europeo de Trasplante Hepático (ELTR).<sup>4</sup> En trasplante, esto es definitivamente un progreso.

El progreso  
no se detiene



 **PROGRAF® XL**  
tacrolimus de acción prolongada

SIN CHANCE DE  
SUSTITUCIÓN<sup>(7)</sup>

[www.vivireltrasplante.com.ar](http://www.vivireltrasplante.com.ar)



Para más información  
sobre PROGRAF® XL  
visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

- PROGRAF® XL ha sido diseñado para brindar una exposición constante y controlada a tacrolimus.<sup>(5)</sup>
- Mayor adherencia y preferencia del paciente en un régimen de una dosis diaria.<sup>(6)</sup>

PRESENTACIONES:

PROGRAF®:  
Cápsulas.  
PROGRAF® 0,5: envase con 50 cápsulas.  
PROGRAF® 1: envase con 100 cápsulas.  
PROGRAF® 5: envase con 50 cápsulas.

Inyectable.  
PROGRAF® 5 mg: Envase con 1 ampolla de 1 ml conteniendo 5 mg.

PROGRAF® XL:  
PROGRAF® XL 0,5-1-5 y 3 mg: envases conteniendo 50 cápsulas de acción prolongada.

\*Prograf® XL (tacrolimus de acción prolongada) se vende con el nombre comercial de Advagraf® en Europa y Astagraf® en EE.UU.  
1. Dumortier J et al. Liver Transplantation 2013;19(5):529-533. 2. Sanku-Rasmer J et al. Transpl Int 2012;25(3):283-293. 3. Beckebaum S et al. Transpl Int 2011;24(7):666-675.  
4. Adam R et al. Am J Transplant 2015;15(5):1267-1282. 5. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR): Advagraf® - Scientific Discussion. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/advagraf-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/advagraf-epar-scientific-discussion_en.pdf). Accedido 30 de enero de 2019. 6. Morales JM et al. Clin Transplant 2012; 26 (2): 369-376.  
7. Información de mercado. Febrero 2019. Distribuido en Argentina por Gador S.A. [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Distribuido en Chile por Gador Ltda. Antonio Bellat 444 Piso 8 - Comuna de Providencia. CP: 7500000 - Santiago de Chile. Distribuido en Uruguay por Laboratorio Gador S.A. La Paz 2257 (11800) Montevideo +5982 401 1851.

PROGRAF® XL - PROGRAF® XL 3 mg. Cápsulas de acción prolongada. Venta Bajo Receta Archivada. Industria Irlandesa. COMPOSICION: Cada cápsula de acción prolongada de PROGRAF® XL 0,5-1-5 y 3 mg contiene: tacrolimus 0,50 mg, 1 mg, 5 mg y 3 mg, respectivamente; excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: Inmunosupresor de tipo macrólido/Inhibidor de la calcineurina. INDICACIONES: Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales o hepáticos. Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos. POSOLOGIA Y FORMA ADMINISTRACION: PROGRAF® XL es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día; el tratamiento requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado. El cambio involuntario o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada es peligroso. Las dosis iniciales recomendadas son orientativas; la dosificación puede variar dependiendo del régimen inmunosupresor elegido y debe ser individualizada con la ayuda del monitoreo de los niveles en sangre. PROGRAF® XL se administra habitualmente en combinación con otros agentes inmunosupresores en el período postoperatorio inicial. Se recomienda realizar el monitoreo cuidadoso y frecuente de los niveles valle de tacrolimus en las primeras dos semanas post-trasplante para asegurar una exposición adecuada al fármaco en este período. Siendo tacrolimus una sustancia con un aclaramiento bajo, los ajustes de dosis en el tratamiento con PROGRAF® XL pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario. Normas para la correcta administración. Administrar la dosis diaria oral de PROGRAF® XL una vez al día por la mañana; las cápsulas deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster y tragarse con líquido (preferentemente agua), con el estómago vacío o al menos una hora antes ó 2-3 horas después de la ingesta de alimentos. De olvidarse la toma de la dosis por la mañana, la misma debe efectuarse lo antes posible ese mismo día; no duplicar la dosis la mañana siguiente. No es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral. Recomendaciones de administración en trasplantes renal y hepático. Profilaxis del rechazo del trasplante: Trasplante renal: 0,20-0,30 mg/kg/día, iniciada dentro de las 24 horas después de finalizada la cirugía. Trasplante hepático: 0,10-0,20 mg/kg/día, iniciada aproximadamente 12-18 horas después de finalizada la cirugía. Ajuste de dosis durante el período post-trasplante: La dosis de PROGRAF® XL se reduce generalmente durante el período post-trasplante, siendo posible en algunos casos retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis. Recomendaciones posológicas. Conversión de pacientes tratados con Prograf® (cápsulas dos veces al día) a PROGRAF® XL. La conversión se realizará en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total. Deben medirse los niveles valle de tacrolimus antes de realizar la conversión y dos semanas después, con ajuste de dosis, de ser necesario, para mantener una similar exposición sistémica. Tratamiento del rechazo. Se han utilizado dosis crecientes de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policonales. Si se observan signos de toxicidad, puede ser necesario reducir la dosis de PROGRAF® XL. Trasplantes renal y hepático: En la conversión de otros inmunosupresores a PROGRAF® XL, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial respectiva recomendada para la profilaxis del rechazo del trasplante. Trasplante cardíaco: En pacientes adultos en los que el tratamiento se convierte a PROGRAF® XL, debe administrarse una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día. Trasplante de otros aloinjertos: A pesar de que no existe experiencia clínica con PROGRAF® XL en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas e intestino, se ha utilizado Prograf® en pacientes con trasplantes pulmonares a una dosis oral inicial de 0,10 – 0,15 mg/kg/día, en pacientes con trasplante pancreático a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día, y en el trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día. Ajuste de dosis en poblaciones específicas de pacientes. Pacientes con insuficiencia hepática grave: Puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles valle en sangre dentro de los límites recomendados. Pacientes con insuficiencia renal: Generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis; debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal. Raza: Los pacientes de raza negra pueden necesitar dosis superiores de tacrolimus para alcanzar niveles valle similares en comparación con los pacientes de raza caucásica. Conversión de ciclosporina a PROGRAF® XL: Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus. El tratamiento con PROGRAF® XL debe iniciarse después de evaluar la situación clínica del paciente y las concentraciones de ciclosporina en sangre (retasando la administración en presencia de niveles elevados). En la práctica, el tratamiento basado en tacrolimus se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. El monitoreo de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede afectarse la eliminación de ciclosporina. Recomendaciones sobre la concentración diana de los niveles valle en sangre entera. La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual con la ayuda del monitoreo de los niveles valle de tacrolimus en sangre entera. Los niveles valle de PROGRAF® XL en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. Se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles valle en las dos semanas iniciales post-trasplante, y luego periódico durante la terapia de mantenimiento. También deben controlarse los niveles valle en sangre de tacrolimus tras la conversión de Prograf® a PROGRAF® XL, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre entera. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. La mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. En la práctica clínica, los niveles valle en sangre entera detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardíaco durante el período post-operatorio temprano. Durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, renal y cardíaco. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida al tacrolimus o a otros macrólidos o a algunos de los excipientes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada, lo que ha conducido a eventos adversos serios. La experiencia es limitada en pacientes de raza no caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico. Para la formulación de PROGRAF® XL no se cuenta hasta el momento con datos para el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos, la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos de corazón adultos y receptores de aloinjertos pediátricos. Durante el período post-trasplante inicial, deberán controlarse en forma regular: tensión arterial, ECG, estado neurológico y visual, glucemia en ayunas, niveles de electrolitos (particularmente de potasio), pruebas de funciones hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas plasmáticas. Si se observaran variaciones clínicamente significativas, deberá considerarse el ajuste del régimen inmunosupresor. Se deben controlar los niveles de tacrolimus en sangre cuando se combine con sustancias con potencial para interactuar, particularmente inhibidores o inductores de CYP3A4. Evitar preparados que contienen Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) u otras preparaciones a base de plantas debido a que pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y su efecto clínico. Monitorear adicionalmente las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea. Se han registrado casos de hipertrofia ventricular o septal notificados como miocardiopatías, en su mayoría reversibles y vinculados con concentraciones valle de tacrolimus mayores a los niveles máximos recomendados; otros factores que aumentan el riesgo de estas condiciones son patología cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema, por lo que estos pacientes deben ser controlados con ecocardiografía o ECG antes y después del tratamiento y, de observarse alteraciones, evaluar la reducción de la dosis de PROGRAF® XL o el cambio de tratamiento inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, requiriéndose precaución en pacientes con prolongación congénita del mismo, diagnosticada o sospechada. Se han registrado casos de desarrollo de trastornos linfoproliferativos relacionados con el virus Epstein-Barr (VEB), principalmente con la administración concomitante de combinación de inmunosupresores, tales como anticuerpos antilinfocito; los pacientes con serología negativa para antígeno de cápsida viral (VCA) presentan mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas, por lo que se deberá determinar la serología VEB antes de iniciar el tratamiento con PROGRAF® XL y monitorear cuidadosamente con VEB-PCR durante el tratamiento. El riesgo de cáncer secundario se desconoce. Como ocurre con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones malignas de la piel, debe minimizarse la exposición al sol y a los rayos UV. El riesgo de sufrir infecciones oportunistas es mayor en los pacientes en tratamiento con PROGRAF® XL; entre ellas se encuentran la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) vinculada a virus JC. Se ha notificado que pacientes tratados con tacrolimus han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible. La experiencia es limitada en pacientes de raza no caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis. PROGRAF® XL contiene lactosa por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa deben tener especial precaución. La tinta de impresión usada para marcar las cápsulas de PROGRAF® XL contiene lecitina de soja, por lo que debe valorarse el riesgo/beneficio en pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja. Tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos, que pueden potenciarse con la ingesta de alcohol, afectando la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Tacrolimus no es compatible con el PVC, que no debe estar presente en tubos, jeringas y equipos empleados para preparar una suspensión del contenido de la cápsula. Embarazo y lactancia: El tratamiento en mujeres embarazadas puede ser considerado cuando no exista ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios justifiquen el riesgo potencial para el feto. En caso de exposición intrauterina, monitorear los acontecimientos adversos potenciales de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos renales). Las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con PROGRAF® XL. Interacciones medicamentosas: El tacrolimus se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática y probablemente de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados a base de plantas conocidos por inhibir o inducir la CYP3A4 puede afectar el metabolismo de tacrolimus. Inhibidores del metabolismo: Las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus: antifúngicos (como ketocanazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol), eritromicina o inhibidores de la proteasa del VIH; estos casos pueden requerir menores dosis de tacrolimus. Otras: cotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamilo, danazol, etiletrastrolol, omeprazol y nefazodona. Inhibidores potenciales son bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, triacetil oleandromicina, lansoprazol y ciclosporina. Las concreciones de tacrolimus pueden aumentar con el jugo de pomelo. Inductores del metabolismo: Las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus: rifampicina, fenitoína, Hierba de San Juan; éstas pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. Otras: fenobarbital, corticosteroides en dosis de mantenimiento, carbameceplina, metamilzol, isoniazida. Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus. Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos: Tacrolimus es un inhibidor de CYP3A4, afectando el metabolismo de los medicamentos dependiente de esta vía. La vida media de ciclosporina se alarga al administrarse concomitantemente con tacrolimus, pudiendo producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos; debe evitarse esta asociación y se requiere precaución al administrar tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina. Tacrolimus eleva el nivel sanguíneo de fenitoína y puede reducir el aclaramiento de anticonceptivos basados en esteroides y, potencialmente, de pentobarbital y antipirina. Otras interacciones potenciales que pueden aumentar la exposición sistémica de tacrolimus: Agentes procinéticos (metoclopramida, cisaprida), cimetidina, hidróxido de magnesio-aluminio. Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales: La administración de tacrolimus con agentes que ejercen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar el nivel de toxicidad (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, AINEs, ganciclovir o aciclovir). También puede aumentar la nefrotoxicidad con el uso conjunto con anfotericina B o ibuprofeno. El tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hipercalcemia o elevar la hipercalcemia previa; debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio. La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada por los inmunosupresores; evitar el uso de vacunas a gérmenes vivos. Deben considerarse posibles interacciones con medicamentos con alta afinidad por las proteínas plasmáticas (como ser AINEs, anticoagulantes orales o antiidiabéticos orales). REACCIONES ADVERSAS: Frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia; anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, alteración de los hematies; temblor, cefalea, convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias, disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura; alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia; tinnitus; disnea, alteración del parénquima pulmonar, derrame pleural, tos, faringitis, resfriado, congestión, inflamación nasal; diarrea, náuseas, trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión; insuficiencia renal, fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas vesicales y uretrales; prurito, rash, alopecia, acné, aumento de la sudoración; artralgias, calambres musculares, dolores en las extremidades, dolor de espalda; hiperglucemia, diabetes mellitus, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas; disfunción primaria del injerto; hipertensión, hemorragias, episodios tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, hipotensión; astenia, fiebre, dolor y malestar, alteración de la percepción de la temperatura corporal, edema, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso; alteraciones de la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis; insomnio, síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales. Ocasionalmente: arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, frecuencia cardíaca y pulso anormales, electrocardiograma anormal; coagulopatías, trastornos de la coagulación y hemorragia, pancitopenia, neutropenia; coma, hemorragia del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, alteraciones del habla y del lenguaje, amnesia; cataratas; hipoacusia; insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma; íleo parálítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de amilasa sanguínea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico; anuria, síndrome urémico hemolítico; dermatitis, fotosensibilidad; alteraciones de las articulaciones; deshidratación, hipoproteinemia, hipofosfatemia, hipoglucemia; infarto, trombosis venosa profunda, shock; fallo multiorgánico, enfermedad semejante a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, disminución de peso; dismenorrea, hemorragia uterina; alteraciones psicóticas. Otros: Como ocurre con otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes tratados con tacrolimus presentan un elevado riesgo de infecciones, pudiendo agravarse la evolución de infecciones preexistentes. Se han notificado casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de LMP vinculada al virus BK. Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen mayor riesgo de sufrir neoplasias, tanto benignas como malignas. Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrolimus. Se han notificado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada, con casos de rechazo de trasplantes asociados a este hecho. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 50 cápsulas de acción prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Dic-2007/Jul-2013.



SOCIEDAD ARGENTINA DE TRASPLANTES



# ratx

## Revista Argentina de Trasplantes

25 Años promoviendo ciencia, asistencia y ética al servicio del trasplante

### En tapa

Del artículo Nefrectomía Laparoscópica de Donante Vivo NOTES Asistido por Vía Vaginal: Serie Inicial. Imágenes de técnica quirúrgica de nefrectomía laparoscópica.

### Oficina Editorial

Maipú 631 Piso 4º Dto. “H”. C1006ACG, Ciudad Aut. de Buenos Aires E-mail:editorial@sat.org.ar

### Suscripciones

Si desea suscribirse a la publicación no siendo socio de la SAT, le invitamos a enviar un correo con sus datos personales y ocupación a: suscripciones@sat.org.ar

### Revista Argentina de Trasplantes

Volumen XII, Número 2, Agosto de 2020  
Publicación Oficial de la Sociedad Argentina de Trasplantes  
 Tirada: 1000 ejemplares  
Distribución gratuita para socios de la SAT.

### Propietario:

Sociedad Argentina de Trasplantes  
C.U.I.T. N° 30-67629668-5  
ISSN: 2408-4328 Registro de la Propiedad intelectual por Expediente N° 831241  
Dirección Nacional de Derechos de Autor  
*Se prohíbe la reproducción parcial o total de los contenidos sin autorización.*  
Por reimpresión de artículos solicitar información a la siguiente dirección: revista@sat.org.ar

### Diseño:

Atilio A. Diaz  
info@verdepez.com.ar

### Distribución

Correo Argentino

## Comisión Directiva SAT

### Presidente

Dr. Enrique Beveraggi

### Presidente

Dr. Enrique Beveraggi

### Secretaria

Dra. Marta Monteverde

### Pro-Secretario

Dr. Pablo Uva

### Tesorero

Dr. Lucas McCormack

### Pro-Tesorera

Dra. Silvina Aleman

### Vocales Titulares

Dr. Emilio Quiñonez

Dr. Hugo Petrone

Dr. Juan Braga Menéndez

### Vocales Suplentes

Dra. Claudia Nagel

Dra. Vanesa Gregoriotti

Dr. Santiago Villavicencio

Sírvase reservar  
las siguientes fechas

OK



# Timoglobulina<sup>®</sup>

Inmunoglobulina de conejo  
antitimocitos humanos

SANOFI 

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR.  
Mayor información disponible a petición: sanofi - aventis Argentina S.A. Cuyo 3532 (B1640GJF), Martínez,  
Provincia de Buenos Aires. Tel (011) 4732-5000 - [www.sanofi.com.ar](http://www.sanofi.com.ar)

## Staff editorial

### Editores Asociados

Teresita Alvarellos, Córdoba  
María del Carmen Bacqué,  
Buenos Aires  
Alejandro Bertolotti, Buenos Aires  
Roxana Groppa, Buenos Aires  
Martín Maraschio, Córdoba  
Rubén Schiavelli, Buenos Aires  
Hernán Trimarchi, Buenos Aires  
Pablo Uva, Buenos Aires  
Alejandra Villamil, Buenos Aires  
Miguel Acosta, Paraná  
Cristina Aguirre, Buenos Aires  
Luis Ahualli, Buenos Aires  
Mariano Tomás Arriola, Santa Fe  
Laura Barcán, Buenos Aires  
Horacio Bazán, Córdoba  
Marcelo Baran, Buenos Aires  
Gustavo R. Bianco, Buenos Aires  
Liliana Bisigniano, Buenos Aires  
Julio Bittar, San Luis  
Claudio Burgos, Mendoza  
Carlos Chiurchiu, Córdoba  
Federico Cicora, Buenos Aires  
Marisa Cobos, La Plata  
Javier De Arteaga, Córdoba  
Ana Diller, Córdoba  
María Teresa Galdo Asbun, Buenos Aires  
Octavio Gil, Córdoba  
Gabriel Gondolesi, Buenos Aires  
Carlos Idoria, Córdoba  
Nora Imperiali, Buenos Aires  
Isolda Kohout, Córdoba  
Gustavo Kusminsky, Buenos Aires

Roberta Lattes, Buenos Aires  
Rafael Maldonado, Córdoba  
Ricardo Mastai, Buenos Aires  
Daniel Matus, Mendoza  
Lucas Mc Cormack, Buenos Aires  
Víctor H. Morales, La Plata  
Pablo Novoa, Córdoba  
Gustavo Palti, Buenos Aires  
Mauricio Pattin, Buenos Aires  
Hugo Petrone, La Plata  
Pablo Raffaele, Buenos Aires  
María del Carmen Rial, Buenos Aires  
Roberto Raúl Sabbatiello,  
Buenos Aires  
Ángel Gustavo Sedevich, Mendoza  
José Luis Sgrosso, Rosario  
Elio Suso, Mendoza  
Martín Torres, Córdoba  
Juan Carlos R. Troncoso,  
Buenos Aires  
Amalia Turconi, Buenos Aires  
María Cristina Vázquez, Rosario

### Sección Bibliográfica

Hernán Trimarchi

# ratx

### Dirección

#### Dirección

##### Director Editorial

Carlos H. Díaz

##### Co-Director Editorial

Jorge R. Ferraris,  
Buenos Aires

##### Coordinación Editorial

Jihan Sleiman,  
Buenos Aires

##### Consejo Asesor

Pablo U. Massari, Córdoba  
Roberto Cambariere, Buenos Aires  
Félix Cantarovich, Buenos Aires  
Domingo Casadei, Buenos Aires  
Adrián Gadano, Buenos Aires  
Luis Gaité, Santa Fe  
Juan José García, Córdoba  
Constancio Giraudó, Córdoba  
Julio Goldberg, Buenos Aires  
Oscar Imventarza, Buenos Aires  
Oscar Aníbal López Blanco,  
Buenos Aires  
Jorge Milone, La Plata  
Sergio Perrone, Buenos Aires  
Luis Gustavo Podestá, Buenos Aires  
Eduardo Raimondi, Buenos Aires  
Carlos Alberto Soratti, Buenos Aires  
Eduardo Tanús, Buenos Aires  
Roberto Tanús, La Plata  
Federico Villamil, Buenos Aires



SOCIEDAD ARGENTINA  
DE TRASPLANTES

19 al 22 Mayo  
Puerto Madero  
Ciudad de Buenos Aires

Procuración  
**Sinergia**  
Trasplante

2021  
**Trasplantes**  
SAT XV CONGRESO ARGENTINO

www.trasplantes.com.ar - info@sat.org.ar - Maipu 631 4º H - Ciudad de Buenos Aires - Argentina

29<sup>th</sup> International Congress of  
The Transplantation Society  
**TTS 2022**  
BUENOS AIRES, ARGENTINA



The  
**Transplantation**  
Society



SOCIEDAD ARGENTINA  
DE TRASPLANTES



STALYC  
Sociedad de Trasplante de  
América Latina y el Caribe

A partnership between The Transplantation Society (TTS),  
Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT), and  
Sociedad de Trasplante de América Latina y el Caribe (STALyC)



## Indice

ratx  
Volumen XII N° 2, Septiembre de 2020

INDICE

### Comentario Bibliográfico

Mejoría de la Reserva Cardiopulmonar con el Trasplante Renal..... 63  
*Jorge Thierer*

Efectos de la Donación de Riñón en el Tiempo..... 66  
*Nora Imperiali*

### Artículos Originales

COVID-19 en pacientes con trasplante renal: Curso clínico y resultados..... 70  
*Nicolás Macías; María L. Rodríguez-Ferrero; Javier Carbayo; Manuel Rengel; Fernando Anaya; Andrés F. Delgado; Diego Barbieri; Antonia G. Mijaylova; Arturo Bascuñana; Adriana Acosta; Ángela González; Alejandra Muñoz de Morales; Eduardo Verde; Almudena Vega; Soraya Abad; Ana M. García-Prieto; Úrsula Verdalles; Rosa Melero; Inés Aragoncillo; Luis Sánchez; David Arroyo; Ana Pérez de José; Patrocinio Rodríguez-Benítez; Daniel Barraca; Maricela Valerio; Marina Machado; José Luño; Marian Goicoechea.*

Nefrectomía Laparoscópica de Donante Vivo NOTES Asistido por Vía Vaginal: Serie Inicial..... 78  
*Francisco Osella, Ignacio Cabrera, Olga Guardia, Andrés Beltran, Andrés Bello, Javier Walther, Luis Leon, Mara Rial, Domingo Casadei, Luis Re, Guillermo Hilchenbach, Hugo Petrone, German Mir, Fabian Taylor, Martin Chiappa, Liliana Obregón, Gastón Iriarte, Gabriela Frapiccinni, Noelia Rossetti*

### Casuística

Índice de Masa Corporal (IMC) Elevado y Trasplante Renal (Tx), Utilidad de la Cirugía Bariátrica..... 84  
Revisión de la Literatura  
*Zoppi M.E; Paz M.M; Marovelli L; Agost Carreño C.*

### Revisión

Trasplante Renal en la Enfermedad de Fabry. Una Historia de Idas y Vueltas..... 89  
*J. Politei; S. Di Pientrantonio*

### Artículos Especiales

COVID 19: Experiencia de Trasplante de Órgano Sólido en el Mundo ..... 93  
*A. Smud; E. Temporiti; P. Giorgio; C. Salgueira; N. Pujato; R. Gago; M. Martinez; S. Andino; L. Barcan.*

Reglamento de Publicaciones..... 97

La Revista Argentina de Trasplantes  
agradece muy especialmente  
a sus patrocinadores



## Mejoría de la Reserva Cardiopulmonar con el Trasplante Renal

Jorge Thierer<sup>(1)</sup>

(1) Sección Cardiología, Departamento de Medicina Interna CEMIC

### Comentario del Artículo: Cardiovascular Functional Reserve Before and After Kidney Transplant.

JAMA Cardiol. 2020. Feb 5. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5738. Lim K, Ting SMS, Hamborg T, McGregor G, Oxborough D, Tomkins C, et al.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es altamente prevalente y la principal causa de muerte entre pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)<sup>[1,2]</sup>. En la ERC avanzada el miocardio está expuesto a la activación del sistema renina-angiotensina aldosterona y una serie de factores inflamatorios y metabólicos, entre los cuales se cuentan la uremia, el estrés oxidativo, el déficit de calcitriol, el aumento del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 23 y cambios en el metabolismo mineral<sup>[3]</sup>. Esta exposición conduce a hipertrofia miocítica, capilarización miocárdica reducida, fibrosis intersticial, así como arteriosclerosis y rigidez arterial. Como resultado aparecen disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, que se traducen finalmente en insuficiencia cardíaca clínica, un predictor bien reconocido de peor evolución en pacientes sometidos a diálisis.

El trasplante de riñón es el tratamiento óptimo para la ERC terminal y se asocia con reducción de la morbilidad cardiovascular y mejor calidad de vida y supervivencia. Si bien algunos estudios ecocardiográficos han reportado, tras el trasplante renal, reducción de la hipertrofia y mejoría de la fracción de eyección ventricular izquierda, estos hallazgos distan de ser uniformes.<sup>[4]</sup> Se discute si son los estudios de imágenes los que más eficientemente pueden evidenciar la mejoría del status cardiovascular esperable al mejorar las condiciones metabólicas tras el trasplante renal. La prueba de ejercicio cardiopulmonar permite cuantificar el consumo de O<sub>2</sub> máximo (VO<sub>2</sub> Max) que alcanza el organismo sometido a un protocolo de ejercicio sólo detenido ante la presencia de síntomas o al alcanzarse una meseta en la cuantificación del VO<sub>2</sub>. La capacidad de incrementar el VO<sub>2</sub> con el esfuerzo es paralela a la de aumentar el volumen minuto, y por lo tanto es una expresión de la reserva cardiovascular.<sup>[5]</sup>

El estudio CAPER fue un estudio de cohorte prospectivo, no aleatorizado, diseñado para caracterizar los cambios en la reserva cardiovascular utilizando la prueba de ejercicio cardiopulmonar, en pacientes con ERC antes y después del trasplante renal, en comparación con 2 tipos de controles: pacientes con ERC terminal en lista de espera y aún no trasplantados, y pacientes hipertensos con función renal preservada, sin enfermedad cardiovascular o diabetes. Los datos basales se obtuvieron entre abril de 2010, y enero de 2013. Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio, a los 2 meses y al año, con ecocardiografía y prueba de ejercicio cardiopulmonar. La inclusión de los pacientes trasplantados se hizo en el mes previo al procedimiento.

El punto final primario del estudio fue el cambio del VO<sub>2</sub> Max y el umbral anaerobio en el grupo de pacientes trasplantados vs. el de los pacientes con ERC no trasplantados a 2 y 12 meses. Fue punto final secundario el cambio en el VO<sub>2</sub>Max y el umbral anaerobio a 12 meses en los pacientes trasplantados vs los otros dos grupos.

Fueron incluidos 253 participantes, con edad media 48,5 ± 12,7 años; el 55,7% hombres; 81 estaban en el grupo trasplante renal, 85 en el grupo ERC no trasplantado y 87 en el grupo de hipertensos con función renal preservada. Completaron las evaluaciones a los dos meses el 90,1% de los trasplantados y el 95,3% de los pacientes con ERC no trasplantados. Las evaluaciones al año fueron completadas por el 84 % en el grupo trasplante, 71,8% en el grupo ERC no trasplantado y el 81,6% de los hipertensos.

Hubo entre los grupos diferencia significativa en la edad (medias de 43,1; 49,7 y 53,6 años en trasplantados, ERC no trasplantados e hipertensos con función renal preservada respectivamente) así como en el índice de masa corporal (menor entre los trasplantados). La prevalencia de sexo masculino, la raza/etnia, hipertensión, duración del uso

Conflicto de intereses:

Los autores expresan no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:

Jorge Thierer  
sinuhe63@yahoo.com

de antihipertensivos y tabaquismo no fueron significativamente diferentes entre los 3 grupos. No hubo diferencias significativas en los antihipertensivos utilizados, prevalencia de diabetes o enfermedad cardiovascular, data de inicio de la diálisis, o valores de hemoglobina, proteína C reactiva ultrasensible, calcio sérico o albúmina entre los grupos de ERC. El VO<sub>2</sub>Max basal fue menor en los pacientes renales, con medias de 20,7 ml/kg/min en el grupo que luego se trasplantó y 18,9 ml/kg/min en los pacientes con ERC que no se trasplantaron, frente a 24,9 ml/kg/min entre los hipertensos. De igual forma el umbral anaerobio fue menor en los pacientes renales en comparación con el control de hipertensos. En el ecocardiograma basal la masa ventricular izquierda fue mayor en los pacientes con ERC (medias de 104,9 ± 36,1 g/m<sup>2</sup> entre los trasplantados y 113,8 ± 37,7 g/m<sup>2</sup> entre los no trasplantados) que entre los hipertensos con función renal normal (87,8 ± 16,9 g/m<sup>2</sup>; p < .001). La media de fracción de eyección ventricular izquierda fue menor en los pacientes renales (medias de 60,1% ± 8,6% y 61,4% ± 8,9% en trasplantados y no trasplantados respectivamente frente a 66,1% ± 5,9% en los hipertensos con función renal normal).

Durante el seguimiento de 12 meses se perdieron 13 participantes en el grupo trasplante, 24 en el grupo ERC no trasplantado y 16 en el grupo de hipertensos. En las determinaciones a 2 meses el trasplante renal se asoció con restauración del filtrado glomerular y caída en las determinaciones de fósforo y parathormona, pero no hubo diferencias significativas en las determinaciones ecocardiográficas o del test cardiopulmonar respecto de los pacientes no trasplantados.

La media de VO<sub>2</sub> Max aumentó a los 12 meses de 20,7 ml/kg/min a 22,5 ml/kg/min en los pacientes trasplantados, mientras que disminuyó entre los pacientes con enfermedad renal terminal no trasplantados de 18,9 ml/kg/min a 17,7 ml/kg/min, p < 0.001. En un modelo ajustado por edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, hemoglobina, uso de betabloqueantes y duración de la diálisis se identificó una disminución en el VO<sub>2</sub>Max a los 12 meses en los pacientes con enfermedad terminal no trasplantados (mediana de -1,36 ml/kg/min) y una mejora en los trasplantados (mediana de 0,99 ml/kg/min). Cambios similares se vieron en el umbral anaerobio. En el ecocardiograma se verificó en los trasplantados un aumento medio en la fracción de eyección de 60 a 63%, frente a una ligera caída en los renales no trasplantados, de 61% a 59%, p = 0.03. No hubo variaciones significativas de la masa ventricular izquierda en ninguno de ambos grupos. En los pacientes trasplantados el nivel de calcio sérico corregido (q de Pearson 0.30) y el filtrado glomerular (q = 0.25) se correlacionaron significati-

vamente con la mejora del VO<sub>2</sub>Max.

Los cardiólogos estamos acostumbrados a considerar la influencia de la disfunción cardíaca sobre la función renal. El término síndrome cardiorenal es de uso habitual; entendemos el efecto que la congestión y la hipoperfusión, así como la activación neurohormonal y la inflamación ejercen sobre el filtrado glomerular, y no nos es ajeno el perjuicio que podemos generar con el uso inadecuado de diuréticos, antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona y vasoconstrictores. Pero hemos aprendido en los últimos años a reconocer la situación inversa, y a tener en cuenta las consecuencias cardio-vasculares de la insuficiencia renal. La caída de filtrado más temprano que tarde terminará por ser entendida como un factor de riesgo cardiovascular, como hoy consideramos a la hipertensión, la diabetes o el tabaquismo. Numerosos estudios de cohorte coinciden en el riesgo incrementado de eventos cardiovasculares que la disfunción renal supone. Y también es claro que el trasplante renal disminuye el riesgo de dichos eventos y mejora el pronóstico de la insuficiencia renal terminal. En este sentido el estudio que comentamos intenta desentrañar los mecanismos vinculados con dicha mejoría. ¿Tiene que ver con regresión de la hipertrofia, con aumento de la fracción de eyección o mejoría de la reserva cardiopulmonar?

La evaluación seriada ecocardiográfica y del test cardiopulmonar descarta que el trasplante se asocie a disminución de la masa ventricular (aunque es la resonancia magnética nuclear el estándar de oro para medirla), y demuestra sí cierto aumento de la fracción de eyección y de la capacidad de esfuerzo).

Algunos comentarios adicionales:

a) La población de pacientes renales considerada puede ser definida como con poca enfermedad cardiovascular. Ello se desprende de los criterios de inclusión y exclusión, la fracción de eyección ventricular izquierda preservada (peri-60%) y valores de VO<sub>2</sub>Max y umbral anaerobio que, aunque disminuidos, implican una caída leve a moderada de la capacidad de esfuerzo.

b) En esta población el trasplante renal se traduce en un aumento de la fracción de eyección de tres puntos, que no implica un cambio pronóstico significativo en el rango citado, y un incremento mediano del Vo<sub>2</sub> Max cuando se ajusta por las características basales de sólo 1 ml/kg/min. Son cambios que lucen escasos para poder explicar la mejoría significativa en la evolución que el trasplante implica. Pero... en el mismo período las condiciones de los enfermos renales no trasplantados empeoran: hay una caída ajustada de 1,36 ml/kg/min en el Vo<sub>2</sub>Max, y de 2 puntos en la fracción de eyección. Entonces podemos suponer que las diferencias en el pronóstico dependen de la dirección mar-

cadamente divergente que toma la reserva cardiovascular en trasplantados y no trasplantados.

c) Otro punto que debemos remarcar es que no es una población como la considerada aquella en que los cambios cardiovasculares secundarios al trasplante renal serán más evidentes. En pacientes con mayor compromiso cardiovascular basal es posible que el trasplante ejerza efectos más evidentes y un impacto pronóstico más claro [6].

d) Es de suponer también que el efecto cardiovascular beneficioso del trasplante pase también por factores que exceden la reserva cardiopulmonar, entre ellos la atenuación de factores inflamatorios, metabólicos y neurohormonales que se traduzca en menor progresión de la aterosclerosis y de fenómenos arrítmicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
- [2]. House AA. Management of Heart Failure in Advancing CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(2):284-95.
- [3]. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*. 2017;103(23):1848-53.
- [4]. Ferreira SR, Moises VA, Tavares A, Pacheco-Silva A. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation*. 2002;74(11):1580-7.
- [5]. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Test-ing in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8):607-16.
- [6]. Ting SM, Iqbal H, Kanji H, Hamborg T, Aldridge N, Krishnan N, et al. Functional cardiovascular reserve predicts survival pre-kidney and post-kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):187-95.

# Efectos de la Donación de Riñón en el Tiempo

Nora Imperiali <sup>(1)</sup>

(1) Trasplante Renal. Servicio de Nefrología Adultos. Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Comentario del Artículo: A prospective controlled study of metabolic and physiologic effects of kidney donation suggests that donors retain stable kidney function over the first nine years.** *Kidney International* (2020) 98, 168–175. doi:10.1016/j.kint.2020.01.017. Bertram L. Kasiske, Tracy L. Anderson-Haag, Daniel A. Duprez, Roberto S. Kalil, Paul L. Kimmel, Todd E. Pesavento, Jon J. Snyder and Matthew R. Weir.

El trasplante es la mejor opción terapéutica para el paciente con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en estadio V.<sup>[1,2]</sup>

Sin embargo y a pesar del progresivo aumento de pacientes incidentes en diálisis y en lista de espera, el número de trasplantes no aumenta en la misma magnitud, constituyendo esto un problema en nuestro país y en el mundo. En la actualidad hay en nuestro país 30574 pacientes en diálisis, de los cuales sólo 9106 se encuentran en lista de espera. A pesar del esfuerzo para aumentar el pool de donantes que alcanzó un record de 1232 trasplantes renales de donante fallecido en 2019, la brecha entre trasplantes requeridos y ofrecidos es muy amplia<sup>[3]</sup>.

Es en este contexto que el trasplante con donante vivo se constituye en una alternativa terapéutica, teniendo en cuenta además que este tipo de trasplante ofrece la mejor sobrevida del injerto aun cuando se realiza con baja compatibilidad HLA<sup>[4]</sup>.

La aceptación de donantes para realizar un trasplante constituye un dilema ético debiéndose analizar los casos bajo el marco de preservación de los principios de la ética como la beneficencia del receptor y del donante, la no maleficencia del donante, el principio de autonomía y justicia para el donante y receptor.

La evaluación del donante debe ser integral con el objetivo de minimizar los daños que pudiera provocar la donación desde el punto de físico y psicológico; dada la importancia de este punto se elaboraron consensos internacionales a fin de proponer la metodología de estudios de donantes.<sup>[5,6]</sup>

Por otro lado los riesgos que corre el donante a corto y largo plazo son objetivo de numerosos estudios que investigan los efectos de la donación de riñón enfocándose en la evolución de la función renal, el desarrollo de hipertensión

arterial (HTA), la aparición de proteinuria y microalbuminuria, efectos metabólicos, etc.

Muchos son estudios de baja calidad metodológica ya que son retrospectivos, de corte transversal, sin grupo control o con seguimientos a no muy largo plazo.

En el *Kidney International* salió publicado este año un estudio multicéntrico elaborado por ocho centros norteamericanos que analizan la evolución de donantes de riñón con un seguimiento de nueve años que es el que vamos a comentar en este espacio.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la variación del Filtrado Glomerular (TFG) a lo largo del tiempo. Pero también se evaluó el desarrollo de hipertensión arterial, parámetros metabólicos y evaluación de enfermedad vascular a través de métodos no invasivos.

En cuanto al diseño y metodología del estudio tiene la fortaleza de que se trata de un estudio observacional de cohortes prospectivo controlado con un seguimiento de las cohortes durante 9 años. Por cada donante aceptado para la donación se enroló un control del mismo sexo y edad.

Los controles fueron evaluados con una historia clínica, signos vitales y estudios de laboratorio básicos para descartar enfermedad renal y debían cumplir con los criterios de aceptabilidad para ser donantes fijados por los centros de estudios. Sin embargo no se le realizaban otros estudios de screening de imágenes o invasivos que sí se les hicieron a los donantes.

Aquí quisiera detenerme un momento en este punto ya que los mismos autores plantean que puede haber en el estudio un sesgo al ser los donante quizás más sanos que los controles. Cosa que resulta muy interesante ya que la selección de grupos controles que evalúan la evolución de donantes

de riñón en general plantea un problema metodológico.

Por un lado los donantes son personas sanas ya que fueron aceptadas como donantes, y por otro lado son monorrenos con riñones remanentes sometidos a cierto grado de hiperfiltración al menos inicialmente. Un estudio realizado por la Clínica Mayo utilizó una fórmula ya propuesta por Rollin y Hall que calcula el TFG ajustada a la edad y estimada para riñón único. En nuestro centro en un estudio de corte transversal de evolución de donantes de riñón también utilizamos entre otras esta fórmula para el análisis del TFG.<sup>[7,8,9]</sup> Las visitas fueron las basales, previas a la donación y luego a los 6 meses y al año, dos tres, seis y nueve años. Los resultados a los 6 meses y tres años de este estudio fueron publicados con anterioridad.<sup>[10,11]</sup>

El objetivo primario de este estudio, cómo mencionamos fue evaluar el TFG se utilizó para ello la medición de filtrado glomerular con un método considerado como estándar de oro, como es la depuración plasmática de Iohexol. Pero además analizaron otros indicadores de función renal como la creatinina, la cistatina y fórmulas como Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease, Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), CKD-EPI Cistatina y CKP-EPI creatinina –cistatina.

La TFG basal fue idéntica en los controles y en los donantes. Los controles tenían un TFG de 96 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (IC 95% 93-99) y los donantes un TFG de 97 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (IC 95% 95-100).

A los 6 meses, mientras los controles tenían un 98.9% (97.0% a 100.9%) de la TFG basal, los donantes tenían una mayor caída; siendo el filtrado un 70.1% (68.8% a 71.5%) del basal. La TFG de los donantes era de 97 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de media basal y a los 6 meses tenían una TFG de 67 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (IC 95% 66-69).

Es de destacar como dato muy relevante que en el seguimiento desde los 6 meses a los 9 años mientras los controles declinaron el TFG a una tasa de -1.26 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por año los donantes no declinaron la función renal (0.02 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por año).

Dada esta observación y a pesar de que los controles y los donantes no diferían en la presencia de factores que puedan influir en la función renal, hicieron un análisis de variación del TFG ajustada al tiempo de donación, edad, sexo, raza, BMI, si los participantes tenían algún familiar con enfermedad renal, y si tenían HTA basal o no. Se observó en este análisis también que los controles tenían una mayor declinación de la función renal respecto de los donantes. Ellos no pueden interpretar este fenómeno y si bien especulan que puede haber un mecanismo de hiperfiltración en los donantes el hecho de que no tuvieron una albuminuria diferente a los controles es evocador de que no hubo

un incremento de la presión del capilar glomerular. Otros estudios muestran un riesgo aumentado de desarrollo de ERC en donantes, si bien en este estudio se observa que los donantes tienen una caída de la TFG, esta no progresa en el tiempo del análisis.

Las variaciones del TFG en los donantes muestra que los donantes tienen un incremento del TFG entre los 6 meses y tres años y una leve declinación entre los 6 y 9 años, siendo en este último período la declinación del TFG igual a la de los controles (Figura 1a).

Es interesante que también midieron el TFG estimado por fórmulas, observando que las fórmulas que utilizan Cistatina C se correlacionan más con el aclaramiento de iohexol plasmático que las que utilizan creatinina.

A diferencia de otros trabajos no encontraron diferencias durante el período de seguimiento del índice urinario albumina/creatinina (Figura 1b) así como en los valores de presión arterial entre donantes y controles. Este hallazgo fue semejante en nuestro trabajo<sup>[9]</sup> a pesar de que en varios estudios, incluyendo dos meta análisis, se observó aumento de la proteinuria, albuminuria e HTA en donantes con respecto a los controles<sup>[13,14]</sup>

Aunque los trabajos muestran estas variaciones que son significativas desde el punto de vista estadístico, no impresionan tener una importante significancia clínica, salvo que en períodos de observación más prolongados las variaciones de ambas variables, proteinuria e HTA, progresen en el tiempo.

Es de destacar que la medición de la presión arterial se realizó en forma estandarizada en todas las visitas y a los tres, seis y nueve años se realizó un monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24hs. Además a los 6 y nueve años se realizó una prueba ergométrica para medir la variación de la presión arterial y frecuencia cardíaca en niveles basales, en ejercicio y después del mismo.

No hubo diferencias en las determinaciones de la presión arterial entre donantes y controles con ninguno de los métodos de medición utilizados, ni en los diferentes períodos de tiempo. Además en ambos grupos se observó un adecuado descenso de la tensión arterial durante la noche. El análisis de la frecuencia cardíaca en reposo y en ejercicio mostró que si bien hubo un aumento durante el período de observación, la magnitud del cambio fue igual en controles y en donantes.

Los parámetros de laboratorio que se analizaron son hemoglobina, conteo de leucocitos, ionograma, Ph y densidad urinaria, fibrinógeno, PCR, Colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, lipoproteínas, albúmina plasmática, calcio fósforo, ácido úrico, PTH glucosa, hemoglobina A1 glicosilada, insulina y homocisteína.

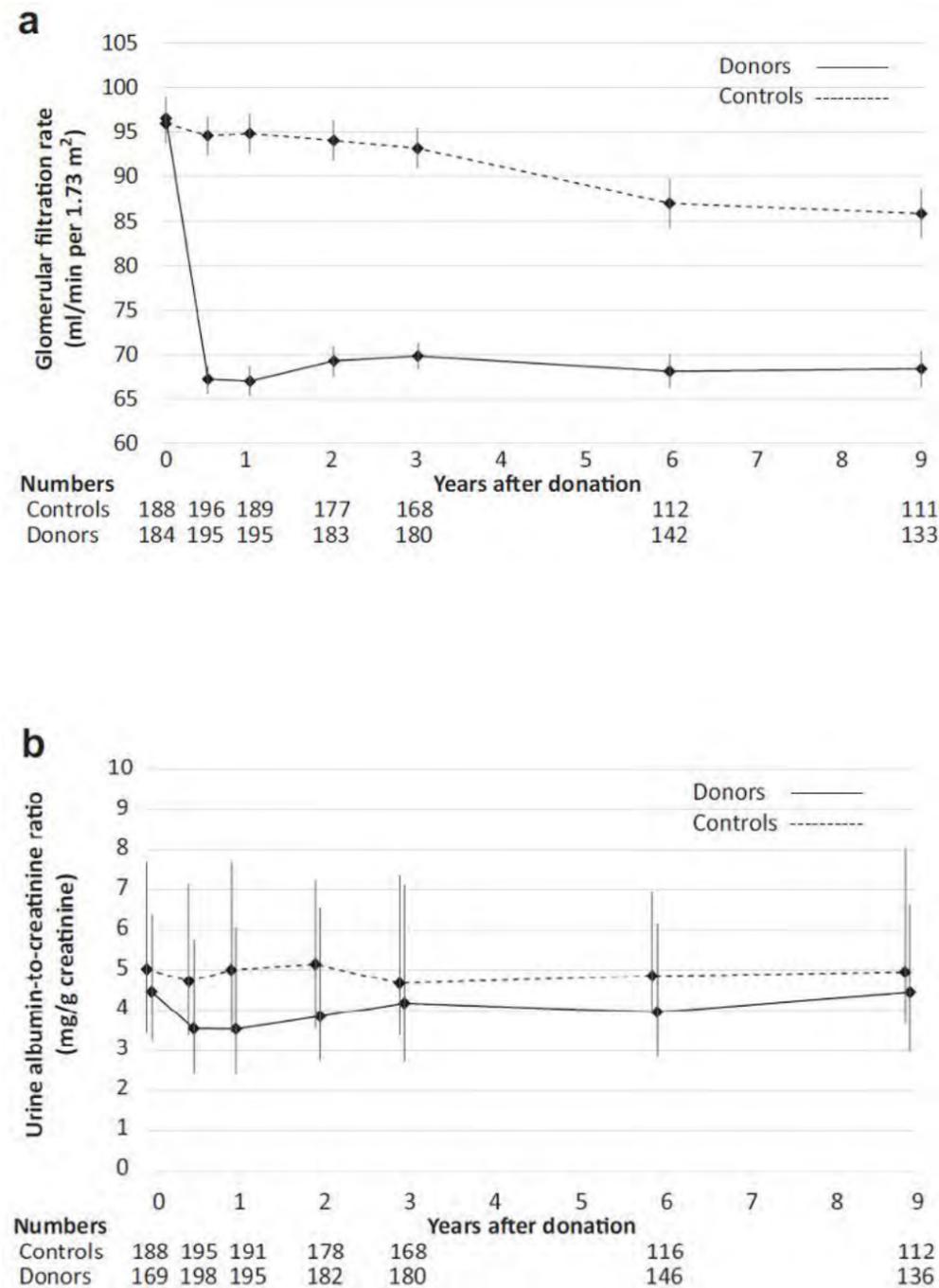
Conflicto de intereses:

Los autores expresan no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:

Nora Imperiali  
nora.imperiali@hospitalitaliano.com.ar

**Figura 1:** Determinaciones en donantes y controles (a) TFG media e IC 95%; P < 0.0001 donantes versus controles en el período de seguimieneto (b) Radio albumina/creatinina urinaria mediana y cuartiles



En los donantes se observaron niveles más elevados ácido úrico y potasio. Los valores de homocisteína si bien aumenta durante el seguimiento, este aumento ocurre en igual magnitud tanto en controles como en los donantes. En los donantes los valores de hemoglobina son más bajos sólo en el primer año y luego se iguala con los controles. Se destaca además en los donantes un aumento de PTH y disminución del fósforo sérico con calcio normal. Este hallazgo fue publicado también por otros autores. Young en su estudio de evolución de donantes de riñón encontró en relación a estos cambio un incremento del factor de crecimiento fibroblástico que se relaciona con la caída de TFG en los donantes y que se acompaña de un aumento de la excreción de fraccional de fósforo y niveles séricos más bajo de VIT D. [15]

Otros factores relacionado con el desarrollo de diabetes o síndrome metabólico como BMI, circunferencia abdominal, glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada, no fueron diferentes en donantes y controles. Por último para evaluación de riesgo cardiovascular midieron la Velocidad de la onda del pulso aórtico carotídeo-femoral (VPP) y la tonometría por aplanamiento radial, ambos métodos que evalúan la rigidez de los vasos arteriales. En pacientes con enfermedad renal crónica se describió que la velocidad de la onda del pulso aórtico carotídeo-femoral está aumentada. En este estudio no se observó diferencia en los hallazgos entre donantes y controles. El otro parámetro estudiado fue la tonometría por aplanamiento radial, observándose que la elasticidad radial medida por este método es más baja en donantes vs. controles. La disminución de la elasticidad de arterias pequeñas esta asociado a disfunción endotelial y es un predictor de eventos cardiovasculares en la población general. [16]

Como conclusión podemos decir que es un estudio con un buen diseño que demuestra que a pesar que los donantes tiene una caída del TFG post donación, no se pudo demostrar en el periodo de seguimiento una progresión de la misma. Por otro lado no se demostró en donantes factores de riesgo como proteinuria o HTA. No se encontraron valores de laboratorio predictivos de un mayor riesgo cardiovascular o de enfermedad renal. Si bien se observó una mayor rigidez arterial en vasos pequeños el impacto de este hallazgo como factor de riesgo cardiovascular habrá que analizarlo con un seguimiento más prolongado.

**Bibliografía**

1.Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999 Dec 2;341(23):1725-30. doi: 10.1056/NEJM19991202341230

2.Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klaren-

bach S, Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. Am J Transplant. 2011 Oct;11(10):2093-109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686

3.https://cresi.incucai.gov.ar

4.Gjertson and Cecka. Living unrelated donor kidney transplantation. Kidney Int. 2000 Aug;58(2):491-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00195.x

5.Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).Kidney Int 2006 Dec;70(12):2058-65. doi: 10.1038/sj.ki.5001875.

6.Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. Transplantation 2004 Aug 27;78(4):491-2. doi: 10.1097/01.tp.0000136654.85459.1e

7.Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE, Schreiber MJ, Mastroianni B, Papajcik D, Rolin HA, Flechner S, Goormastic M, Novick AC.J Urol. 2001 Dec;166(6):2043-7

8.Rolin, H. A. and Hall, P. M.: Age/sex stratified glomerular filtration-rate (GFR) values defined by 125I-iothalamate clearance.J Am Soc Nephrol, 3: 347, 1992

9.Mombelli C. , Giordani MC., Imperiali N. , Groppa SR, Villamil Cortez S., C M Schreck C., Rosa-Diez g. Single-Center Long-Term Follow-Up of Kidney Donors in Argentina (Hospital Italiano de Buenos Aires) .Transplant Proc 2018 Mar;50(2):418-422. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.12.046

10.Bertram L Kasiske 1, Teresa Anderson-Haag, Hassan N Ibrahim, Todd E Pesavento, Matthew R Weir, Joseph M Nogueira, Fernando G Cosio, Edward S Kraus, Hamid H Rabb, Roberto S Kalil, Andrew A Posselt, Paul L Kimmel, Michael W Steffes. A prospective controlled study of kidney donors: baseline and 6-month follow-up Am J Kidney Dis 2013 Sep;62(3):577-86.doi: 10.1053/j.ajkd.2013.01.027

11.Kasiske BL, Anderson-Haag T, Israni AK, et al. A prospective controlled study of living kidney donors: three-year follow-up. Am J Kidney Dis. 2015;66:114-124. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.01.027

12. O’Keeffe L. , Ramond A. , Oliver-Williams C., Willeit P , Paige E, Trotter P. , Evans J., Wadström J., Nicholson M., Collett D., Di Angelantonio E. Mid- and Long-Term Health Risks in Living Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-analysis .Ann Intern Med. 2018 Feb 20;168(4):276-284. doi: 10.7326/M17-1235

13.Garg AX., Muirhead N., Knoll G., Yang RC., Prasad GV., Thiesen-Philbrook H. Rosas-Arellano MP, A Housawi A. and N Boudville N .for the Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network: Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis and meta-regression Kidney Int. 2006 Nov;70(10):1801-10. doi: 10.1038/sj.ki.5001819

14.Arellano MP, Housawi A, Garg AX; Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Meta-Analysis: Risk for Hypertension in Living Kidney Donors Ann Intern Med. 2006 Aug 1;145(3):185-96. doi: 10.7326/0003-4819-145-3-200608010-00006. PMID: 16880460

15.Young A, Hodsman AB, Boudville N, et al. Bone and mineral metabolism and fibroblast growth factor 23 levels after kidney donation. Am J Kidney Dis 2012. Jun;59(6):761-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.09.019

16.Hom EK, Duprez DA, Jacobs DR Jr, et al. Comparing arterial function parameters for the prediction of coronary heart disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Am J Epidemiol. 2016 Dec 15;184(12):894-901. doi: 10.1093/aje/kww113

# COVID-19 en pacientes con trasplante renal: Curso clínico y resultados

Nicolás Macías<sup>(1)</sup>; María L. Rodríguez-Ferrero<sup>(1)</sup>; Javier Carbayo<sup>(1)</sup>; Manuel Rengel<sup>(1)</sup>; Fernando Anaya<sup>(1)</sup>; Andrés F. Delgado<sup>(1)</sup>; Diego Barbieri<sup>(1)</sup>; Antonia G. Mijaylova<sup>(1)</sup>; Arturo Bascuñana<sup>(1)</sup>; Adriana Acosta<sup>(1)</sup>; Ángela González<sup>(1)</sup>; Alejandra Muñoz de Morales<sup>(1)</sup>; Eduardo Verde<sup>(1)</sup>; Almudena Vega<sup>(1)</sup>; Soraya Abad<sup>(1)</sup>; Ana M. García-Prieto<sup>(1)</sup>; Úrsula Verdalles<sup>(1)</sup>; Rosa Melero<sup>(1)</sup>; Inés Aragoncillo<sup>(1)</sup>; Luis Sánchez<sup>(1)</sup>; David Arroyo<sup>(1)</sup>; Ana Pérez de José<sup>(1)</sup>; Patrocinio Rodríguez-Benítez<sup>(1)</sup>; Daniel Barraca<sup>(1)</sup>; Maricela Valerio<sup>(2)</sup>; Marina Machado<sup>(2)</sup>; José Luño<sup>(1)</sup>; Marian Goicoechea<sup>(1)</sup>.

(1) Servicio de Nefrología y (2) Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". Madrid. España.

## RESUMEN:

La infección por SARS-CoV2 se ha expandido rápidamente por todo el mundo. Este estudio retrospectivo evalúa el curso clínico, manejo y resultados de 24 receptores de trasplante renal (RTx) hospitalizados con COVID-19 en marzo-abril de 2020. Se han analizado las características basales, inmunosupresión, hallazgos clínicos, la información del laboratorio y de radiología para identificar factores relacionados con los malos resultados.

La edad era de 60±12 años, 79% varones, 64,5 (30-135,8) meses de trasplante. Los síntomas principales fueron disnea, tos y diarrea. El 92% han necesitado oxígeno adicional y 8% fueron sometidos a ventilación mecánica. Las opacidades pulmonares bilaterales o infiltrados se han en más del 90%, el cual a menudo ha progresado en las primeras 48 horas. El deterioro de la función renal se ha observado en 79% de los pacientes y 58% han mostrado concentración elevada de Tacrolimus y Everolimus. El tratamiento ha incluido Hidroxicloroquina (100%), Azitromicina (62,5%), antibióticos (92%), Enoxaheparina (82%), Metilprednisolona (46%) y Tocilizumab (17%).

Dos pacientes fallecieron (8,3%) y 17 han sido dados de alta. El curso clínico desfavorable después de una semana (25%) se asoció con la combinación de Prednisona-Everolimus-Tacrolimus (P-E-T) [OR:10.0(1,2-81,8), p=0,032] y lactato deshidrogenasa aumentada [OR:1.01(1,00-1,02), p=0,025]. El empeoramiento radiológico en la primera semana (37,5%) fue asociado con alguno de los esquemas que contenían Everolimus [OR:8,0 (1,2-52,3), p=0,008]. La disfunción aguda del injerto al ingreso en el 37% fue asociado con un pico en la concentración de Tacrolimus, tratamiento previo con bloqueantes del receptor AT1 de la angiotensina (ARBs) y regímenes que contenían Everolimus. El análisis de regresión multivariado ajustado para concentración de Tacrolimus o para ARBs mostró a los esquemas que contenían Everolimus como predictores independientes de fallo renal [OR:38,4 (1,1-1312,3), p=0,043] y [OR:28,0(1,8-425,8), p=0,016, respectivamente]. En conclusión, la infección por SARS-CoV2 en pacientes portadores de trasplante renal se puede presentar de forma atípica, generalmente acompañada con disfunción del injerto, sobredosis de inmunosupresores y progresión radiológica rápida. Los esquemas inmunosupresores con Everolimus pueden determinar un peor curso clínico y radiológico en RTx con COVID-19.

**Palabras Clave:** trasplante renal; COVID-19; SARS-CoV-2; Tacrolimus, Everolimus

Conflicto de intereses:

Los autores expresan no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:

Nicolás Macías  
nicomc13@gmail.com

## ABSTRACT

SARS-CoV2 infection has spread rapidly worldwide. This study evaluates the clinical course, management and outcomes of 24 kidney transplant (KTx) recipients hospitalized with COVID-19 in March-April 2020.

Baseline characteristic, immunosuppression, clinical findings, laboratory and radiological data were analyzed to identify risk factors related with outcomes. Age was 60.3±12 years, 79% males, 64.5(30–135.8) months after transplant. Principal symptoms were dyspnea, cough and diarrhea. Up to 92% needed supplementary oxygen and 8% underwent invasive mechanical ventilation. Bilateral pulmonary opacities or infiltrates appeared in >90%, which often developed in the first 48 hours. Diminished kidney function was observed in 79% of patients and 58% showed high tacrolimus and/or everolimus levels. Treatments contained hydroxychloroquine (100%), azithromycin (62.5%), antibiotics (92%), enoxaparin (82%), methylprednisolone (46%) and tocilizumab (17%). Two patients died (8.3%). Disadvantageous clinical course after one week (25%) was related with prednisone–everolimus–tacrolimus (P-E-T) mixture [OR:10.0(1.2–81.8), p=0.032] and rised lactate dehydrogenase [OR:1.01(1.00–1.02),p=0.025]. Radiological aggravating at one-week (37.5%) was associated with any everolimus-containing plan [OR:8.0(1.2–52.3), p=0.008]. Acute allograft malfunction during admission (37%) was associated with tacrolimus peak levels, previous angiotensin-AT1-receptor blockers (ARBs) therapy and everolimus-containing regimens; multivariate regression analysis adjusted to tacrolimus levels or to ARBs revealed everolimus-containing schemes as independent predictor of renal failure [OR:38.4(1.1–1312.3),p=0.043 and OR 28.0(1.8–425.8),p=0.016, respectively]. In conclusion, SARS-CoV-2 infection in KTx recipients may present commonly accompanied by allograft dysfunction, high immunosuppression concentration and fast radiological progression. Immunosuppressive plan containing everolimus may influence worse clinical and radiological course in KTx recipients with COVID-19.

**Keywords:** kidney transplantation, COVID-19; SARS-CoV-2; Tacrolimus, Everolimus

## INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo por la epidemia de coronavirus 2 (SARS-CoV2), publicado en diciembre de 2019, se ha expandido rápidamente por todo el mundo. La infección por SARS-CoV2, típicamente causa daño pulmonar, aunque la infección severa puede llevar a una afectación mul-

tisistémica. No obstante, hasta un 80% de pacientes puede presentarse asintomático o con síntomas leves. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) generalmente se presenta con neumonía uni o bilateral, la cual puede producir hipoxemia severa y progresar a distrés respiratorio agudo, que requiera ventilación mecánica invasiva<sup>[1, 2, 3]</sup>.

En los casos más severos, una potente reacción inflamatoria activa una tormenta de citoquinas que agravan el curso clínico, incluso puede producir la muerte<sup>[4, 5]</sup>.

Los receptores de trasplante renal (RTx) tienen mayor riesgo de infecciones debido a su estado de inmunosupresión para evitar el rechazo del injerto<sup>[6]</sup>. La alteración inmune implica a la respuesta innata y a la adaptativa, que se expresa con síntomas atípicos o leves y hallazgos radiológicos alterados. Como consecuencia de la respuesta inflamatoria alterada, la sépsis en pacientes con trasplante órganos sólidos puede dar lugar a una baja tasa de mortalidad en comparación con pacientes no trasplantados<sup>[7, 8]</sup>. Sin embargo, las infecciones están en estadio avanzado en el momento de la presentación y otros procesos pulmonares pueden desarrollarse rápidamente y pueden constituir una emergencia médica<sup>[9]</sup>.

El tratamiento de las enfermedades infecciosas en receptores de RTx a menudo es muy complejo, debido a la frecuencia de interacciones con las drogas y la necesidad de ajustes individualizados en el régimen inmunosupresor, que puede causar rechazo del injerto y afectar la supervivencia del órgano. Aún no hay recomendaciones definidas o guías para los receptores de RTx con COVID-19, y se han publicado solo casos aislados o pequeñas series.<sup>[10, 11, 12, 13, 14]</sup> El objetivo de este trabajo es describir el curso clínico, identificar factores pronósticos y evaluar nuestra experiencia en el tratamiento de la CoVID-19 en receptores de RTx.

## MÉTODOS

En este estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, se han incluido los pacientes receptores de RTx mayores de 18 años ingresados en nuestro hospital con diagnóstico de COVID-19 entre marzo y abril de 2020. El diagnóstico de COVID-19 se ha hecho en base a PCR-RT positiva en tiempo real para SARS-CoV2 en hisopado nasofaríngeo, acompañado por síntomas y/o hipoxemia clínica o signos radiológicos compatibles con COVID-19.

Se han recogido datos demográficos, comorbilidades, características del trasplante, medicación habitual, incluidos los inmunosupresores y la función del injerto antes del ingreso para evaluar alguna asociación con el curso clínico y los resultados. En Urgencias se han recogidos los síntomas clínicos de comienzo, temperatura axilar, saturación de oxígeno (SatO2) con aire ambiente y la necesidad de oxígeno

suplementario (para mantener SatO2 mayor de 94%).

Durante la hospitalización se ha registrado la presencia de fiebre, requerimiento de oxígeno y cualquier proceso agudo cardiovascular o infección concomitante.

Se han hecho análisis sanguíneos habituales incluyeron hemograma completo, perfil de coagulación, parámetros de función hepática, proteínas totales, albúmina sérica, creatinofosfoquinasa (CPK), lacticodehidrogenasa (LDH), Proteína-C reactiva y procalcitonina sérica, concentración de Inhibidores de la calcineurina y/o inhibidores mTOR y función renal. Se determinaron al ingreso y se repitieron 1 a 3 veces a la semana. Interleuquina-6, ferritina y la población de linfocitos fue medida al ingreso en 16 de 24 pacientes.

Los estudios radiológicos se han hecho al ingreso, a las 48-72 horas y una semana después del ingreso y al alta, para evaluar la mejoría, estabilidad o empeoramiento en la evolución.

Los pacientes fueron inicialmente tratados de acuerdo con el esquema de tratamiento de la Comisión del Hospital, con Hidroxicloroquina (400 mg cada 12 horas el primer día y luego 200 mg cada 12 horas durante 9 días), Azitromicina (500 mg el primer día, luego 250 mg diarios durante 4 días). El tratamiento con Azitromicina fue suspendido cuando había un intervalo QT prolongado, interacción potencial con medicación esencial o sobredosis importante con inhibidores de la calcineurina o con inhibidores mTOR. Se ha evitado el uso de Lopinavir/Ritonavir por las interacciones potenciales con la medicación inmunosupresora y la falta de evidencia que soporte su uso [15]. El tratamiento con esteroides (Metilprednisolona i.v. 1-1,5 mg/Kg/día durante 5 días) fue añadido al esquema inicial en caso de distrés respiratorio agudo con empeoramiento radiológico y aumento de la necesidad de oxígeno. Tocilizumab fue indicado en pacientes con deterioro clínico y radiológico, que tenían indicación para ingreso en UCI y concentración de Interleuquina-6 mayor de 40 pg/ml, (400 mg para pacientes con menos de 75 kg y 600 mg para los de más de 75 kg, 1 ó 2 dosis dependiendo de la respuesta a la primera dosis). El tratamiento con antibióticos fue utilizado en casos de sospecha de superinfección pulmonar y otras infecciones bacterianas documentadas. Con excepción de los pacientes con alto riesgo de hemorragia, todos los pacientes recibieron anticoagulación profiláctica con Enoxaparina durante la hospitalización. Aquellos con anticoagulación crónica recibieron Enoxaparina a dosis terapéuticas. Los pacientes tratados crónicamente con Prednisona interrumpieron el tratamiento oral durante el tratamiento i.v. y luego reiniciaron el tratamiento habitual. Se registraron todos los cambios en la inmunosupresión.

El curso clínico desfavorable fue definido como aumento de la necesidad de oxígeno y/o sépsis severa. El empeoramiento radiológico se expresaba como progresión de los infiltrados pulmonares. El fallo renal agudo se definió como aumento de creatinina sérica en 0,3 mg/dl y/o disminución del filtrado glomerular mayor del 25%.

Análisis estadístico: El test de Kolmogorov-Smirnov fue usado para analizar los diferentes patrones de distribución. Las variables cuantitativas son expresadas como Media  $\pm$  Desviación estándar para una distribución normal. Las variables cualitativas se muestran con su distribución de frecuencias. Tests no paramétricos (Chi cuadrado, Test exacto de Fisher, tests de Mann-Whitney, Wilcoxon y Spearman) fueron utilizados para evaluar alguna asociación con el curso clínico, la evolución radiológica y función del injerto. Métodos de regresión logística univariable y multivariable fueron utilizados para determinar factores de riesgo asociados con la mala evolución clínica, el empeoramiento radiológico y el daño renal. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS Statistics 24.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). El valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo con un intervalo de confianza del 95%. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética y cumple con la última Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Pacientes y características basales

De 537 pacientes receptores de RTx en seguimiento en nuestra Unidad de Trasplante en marzo de 2020, veinticuatro pacientes fueron ingresados con COVID-19 (incidencia de 4,47%) durante este brote de SARS-CoV-2 en marzo - abril 2020. La edad era 60,6 $\pm$ 12 años, 79% eran varones, 92% blancos y el 8% amerindios, con IMC de 26,8 $\pm$ 5,3 Kg/m<sup>2</sup>. La mayoría eran portadores de trasplante de donante fallecido (sólo uno con donante vivo relacionado), con primer RTx y uno con segundo RTx y un paciente con trasplante combinado, hígado y riñón. El 25% había recibido Timoglobulina y el 75% Basiliximab como inducción inmunosupresora. El tiempo de trasplante era 64,5 (30-135,8) meses. La última creatinina sérica antes del ingreso era 1,65 (1,14-2,27) mg/dl (CKD-EPI FG: 47,01  $\pm$  27,39 ml/min, y el Índice de Comorbilidad de Charlson era de 5 [3,7].

Las situaciones coexistentes y la medicación crónica se muestran en la Tabla I. La edad (p 0,003) y el Índice de Charlson (p 0,005) fueron menores en pacientes tratados con Everolimus.

Tabla I

Comorbilidad y medicación crónica basal.

	% (n)
Hipertensión	87.5 (21)
Diabetes mellitus	29.2 (7)
Dislipidemia	66.7 (16)
Cardiomiopatía previa	37.5 (9)
• Isquémica	20.8 (5)
Fibrilación auricular crónica	20.8 (5)
Enfermedad vascular periférica	20.8 (5)
SAOS	29.2 (7)
EPOC	16.7 (4)
<b>Etiología de la ERC</b>	
• Nefropatía diabética	20.8 (5)
• Glomerular	20.8 (5)
• ERPAD	16.7 (4)
• Intersticial	8.3 (2)
• Vascular	4.2 (1)
• Otras/Desconocida	29.2 (7)
<b>Regímenes de Inmunosupresión:</b>	
• Prednisona, Micofenolato, Tacrolimus	41.7 (10)
• Prednisona, Tacrolimus, Everolimus	29.2 (7)
• Micofenolato, Tacrolimus	8.3 (2)
• Otros (todos diferentes)	20.8 (5)
<b>Drogas de Inmunosupresión:</b>	
• Tacrolimus	83.3 (20)
• Micofenolato	62.5 (15)
• Everolimus	37.5 (9)
• Ciclosporina	8.3 (2)
• Prednisona	87.5 (21)
<b>Bloqueantes SRA</b>	62.5 (15)
• Inhibidores ECA	12.5 (3)
• Bloqueantes ARBs	50.0 (12)
SAOS:	síndrome de apnea obstructiva del sueño;
EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
ERC:	enfermedad renal crónica;
ERPAD:	enfermedad renal poliquística dominante del adulto;
RAS:	sistema renina-angiotensina;
BECA:	enzima convertidora de angiotensina;
BRA:	bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina

## Laboratorio

Los datos del laboratorio durante la primera semana se presentan en la Tabla 2. Los pacientes con empeoramiento mostraron un incremento en la concentración de Dímero-D, LDH y Proteína-C reactiva. Al ingreso, IL-6 sérica fue de 39,8 (20,8-110) pg/ml, ferritina 879,5 (481-2374)  $\mu$ g/ml y el recuento de linfocitos fue de 625,7 $\pm$ 414 células TCD3/ $\mu$ l, 307 $\pm$ 217 células T CD4/ $\mu$ l, 308,1 $\pm$ 250 células T CD8/ $\mu$ l, 47,4 33 células B CD19/ $\mu$ l y 90,2 $\pm$ 39 células NK CD16-CD56/ $\mu$ l. El deterioro de la función renal fue observado en el 79% de los pacientes. En 58% el fallo renal se presentó al ingreso y 37% comenzó o continuó con deterioro. La creatinina sérica y la concentración de Tacrolimus con o sin fallo renal durante la hospitalización están representados en la Tabla 3. La concentración de Everolimus fue de 4,0 (3,1-5,1) ng/ml antes de que ocurriera la infección y 12,5 (3,9-15,0) ng/ml al ingreso (p<0,108). La función renal se recuperó completamente en casi todos los pacientes con fallo renal agudo (84%). Tres pacientes con daño renal severo fueron sometidos a hemodiálisis: uno de ellos falleció, uno se recuperó y uno está dependiente de hemodiálisis aún. Más de la mitad (58,3%) tuvieron concentración de Tacrolimus > 10 ng/ml y/o Everolimus >8 ng/ml durante el ingreso: 65% de los pacientes con Tacrolimus, 44% de éstos con Everolimus. El aumento de la concentración de Tacrolimus no fue diferente entre los pacientes tratados con Hidroxicloroquina +Azitromicina y los tratados sólo con Hidroxicloroquina.

## Radiología

La Tabla 4 muestra los hallazgos radiológicos y la evolución desde el ingreso hasta el alta. Todos los pacientes con neumonía unilateral desarrollaron infiltrados bilaterales a las 48-72 horas, y el 71,4% de pacientes con opacidades periféricas incipientes desarrollaron infiltrados. Sólo un paciente permaneció sin alteraciones radiológicas durante la hospitalización. Al alta sólo un paciente mostró resolución completa de los infiltrados bilaterales.

## Tratamiento

Todos los pacientes completaron el tratamiento con Hidroxicloroquina. Quince pacientes recibieron Azitromicina, que tuvo que ser interrumpida en un paciente con alteración de la función hepática. La mayoría de los pacientes recibieron antibióticos (92%) y Enoxaparina (83%) durante la hospitalización. La Metilprednisolona fue utilizada en 46% y 4 pacientes recibieron Tocilizumab. Un paciente con un mal curso clínico recibió Lopinavir/Ritonavir durante 10 días en la UCI, cuando completó el tratamiento inicial. Un paciente fue sometido a 5 sesiones de plasmáferesis para tratar la microangiopatía trombótica, con rápida recupe-

ración. Ningún paciente recibió Remdesivir. Todos los pacientes suspendieron Micofenolato y/o Everolimus al ingreso. Los inhibidores de la calcineurina fueron suspendidos en 68% (41% al ingreso, 27% durante la hospitalización, luego continuaron con dosis reducidas). Los pacientes con Ciclosporina continuaron el tratamiento previo. El Tacrolimus fue reiniciado antes del alta. El Micofenolato se reinició desde el alta hasta el seguimiento en la consulta, dependiendo de la situación clínica de cada paciente. El Everolimus se reinició cuando se resolvieron las alteraciones radiológicas.

La evolución clínica desfavorable en la primera semana se asoció con el uso de la combinación de Prednisona-Everolimus-Tacrolimus (P-E-T) como inmunosupresores de mantenimiento y se correlacionó con LDH y evolución radiológica a los 7 días (Tabla 5. A). El curso clínico con mala evolución requirió más frecuentemente el uso de esteroides ( $p < 0,061$ ) y Tocilizumab ( $p < 0,061$ ). El empeoramiento radiológico se asoció también con régimen inmunosupresor previo P-E-T o cualquier combinación con Everolimus (Tabla V.B). El daño renal severo se ha observado con empeoramiento radiológico ( $p < 0,007$  para filtrado glomerular bajo;  $p < 0,042$  para hemodiálisis aguda). La obesidad no mostró tendencia a empeoramiento radiológico ( $p < 0,052$ ). La disfunción renal aguda del injerto durante el ingreso se asoció con el tratamiento previo con bloqueantes del receptor AT1 de la angiotensina (ARBs), el esquema inmunosupresor con P-E-T o alguno con la combinación con Everolimus y pico de concentración de Tacrolimus (Tabla 5.C). El análisis de regresión logística ajustado para el pico de concentración de Tacrolimus mostró que el tratamiento previo con esquema inmunosupresor con Everolimus es un predictor independiente de fallo renal [OR 38,4 (1,1-131,3),  $p < 0,043$ ]. Un segundo modelo ajustado para la exposición a ARBs confirmó que la combinación P-E-T es un factor de riesgo de daño renal durante la admisión [OR 28,0 (1,8-425,8),

$p < 0,016$ ]. La función renal, el curso clínico y la radiología no fueron diferentes en pacientes con o sin Azitromicina, Heparina o Antibióticos.

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo es proporcionar información descriptiva sobre el curso clínico, valores de laboratorio y hallazgos radiológicos de la COVID-19 en una serie de pacientes RTx, incluyendo función del injerto y la inmunosupresión. La información en la literatura de esta población particular es escasa. Nuestros resultados sugieren que la posible toxicidad pulmonar descrita previamente asociada a inhibidores m-TOR podría empeorar el daño pulmonar y puede ser un factor pronóstico de riesgo en el trasplante. La frecuente disfunción renal aguda, la potencial toxicidad de Tacrolimus-Everolimus, la interacción con diferentes tratamientos y su implicación en la supervivencia del injerto hace necesario una monitorización estrecha y un tratamiento individualizado de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes RTx. La tasa de fatalidad para neumonía confirmada por SARS-CoV-2 no está muy clara. Algunos estudios han publicado que es de 1,4-3,8%; pero puede ser menor en ausencia de comorbilidades [16,17] y mucho mayor en pacientes con enfermedad renal terminal [11]. Así, una publicación reciente encuentra una mortalidad muy alta (30,5%) en 36 pacientes en hemodiálisis de nuestro hospital en el mismo período de observación [18]. Series más pequeñas muestran resultados variables en RTx con COVID-19; pero normalmente lleva una letalidad elevada, que puede alcanzar hasta 20-30% [12,13]. La baja tasa de mortalidad (8,3%) en nuestro trabajo, se aproxima a la de la población general, no puede explicarse fácilmente por la edad y las comorbilidades, diferente a la de otras series. Por otro lado, tres receptores de RTx en seguimiento no fueron estudiados para la infección por SARS-CoV-2 mu-

rieron fuera de nuestro hospital durante el mismo período, por lo que el riesgo de muerte puede haber sido infravalorado. Algunas publicaciones sugieren que la COVID-19 en RTx puede tener un curso más leve debido a su alteración en la respuesta inmunitaria [10]. Asumiendo una respuesta inflamatoria más agresiva en los casos severos es posible que el uso precoz de esteroides y Tocilizumab puede mejorar los resultados; pero como ellos fueron administrados en todos los pacientes con empeoramiento clínico progresivo, no se pueden sacar conclusiones. Aunque hay alguna evidencia en contra del uso de esteroides en la COVID-19 [20], son necesarios estudios aleatorizados para evaluar su impacto cuando se administran precozmente, antes de que se produzca el daño pulmonar irreversible. De la misma manera, el inicio precoz de otros agentes como la Hidroxicloroquina, pueden jugar un rol sinérgico antiviral y con actividad inmunomoduladora [21], puede contribuir a una reducción de la severidad.

En nuestro caso, los pacientes con Azitromicina no mostraron beneficios a pesar de una mejor situación clínica previa que permitió su administración.

Como en otras enfermedades infecciosas, la presentación clínica puede ser muy variable [22]. Sorprendentemente, no hay casos diagnosticados dentro de los primeros 6 meses postrasplante. Los síntomas gastrointestinales predominaron en algunos casos, por lo que el diagnóstico fue más difícil. La diarrea puede sugerir la posibilidad de otra infección viral frecuente, como el citomegalovirus, especialmente cuando se acompaña de alteración de la función hepática, fiebre leve o leucopenia y trombopenia. Sin embargo, casi todos los pacientes han desarrollado neumonía documentada radiológicamente y han necesitado tratamiento con oxígeno suplementario, aún en la ausencia de síntomas respiratorios. Además, un empeoramiento radiológico rápido a infiltrados periféricos en vidrio esmerilado se ha observado en algunos casos. Un problema más importante para aclarar es la relación observada entre la mala evolución radiológica y la exposición previa a Everolimus. La neumonitis intersticial ha sido identificada como una reacción adversa a los inhibidores mTOR [23], por lo tanto existe la posibilidad de que la toxicidad pulmonar pueda complicar la neumonía por COVID-19. La principal preocupación de estos hallazgos son la alta proporción de pacientes (88%) dados de alta con alteraciones pulmonares en la radiografía y su consecuencia a largo plazo, aunque los inhibidores mTOR deberían modificarse en casos de fibrosis pulmonar severa.

Puesto que la función renal estaba alterada con frecuencia en todos los RTx, una monitorización estrecha parece ser recomendable. La rápida y frecuente recuperación sugiere

una causa temporal reversible de la disfunción renal, tal como la deshidratación o la sépsis, que producen hipoperfusión renal y nefrotoxicidad asociada con alta concentración de Tacrolimus y/o Everolimus. Otras etiologías potenciales a tener en cuenta son el rechazo agudo del injerto, alteraciones vasculares, microangiopatía trombótica, depósito de antígenos virales en el riñón o alteración inmunológica relacionada con infección. Además, los resultados a largo plazo relacionados con el riesgo de rechazo o pérdida del injerto al disminuir la dosis o la retirada de la inmunosupresión no se han determinado todavía.

La concentración de las drogas nos da una idea superficial de la inmunosupresión, medidas repetidas de la concentración de los inhibidores de la calcineurina y de inhibidores mTOR parece ser importante. Muchos pacientes debutaron con sobredosis al ingreso antes de que se iniciara algún tratamiento y en algunos casos, la concentración de Tacrolimus y Everolimus aumentó a pesar de la reducción de la dosis o la retirada. La interacción entre Tacrolimus y otros macrólidos son frecuentes; pero la Azitromicina parece ser un inhibidor débil de la enzima CYP3A4 y generalmente no afecta las concentraciones sanguíneas.

Sin embargo, la interacción Tacrolimus-Azitromicina puede ocurrir [24], aumentando la concentración de Tacrolimus. Durante la hospitalización estuvo presente en pacientes que no recibían Azitromicina, posiblemente en relación con otros factores (disfunción hepática, alteraciones gastrointestinales, sépsis, anemia, hipoalbuminemia o quizás Hidroxicloroquina) que pueden influenciar la farmacocinética, disminuyendo la eliminación de Tacrolimus.

Por lo tanto, es necesario un manejo cuidadoso de estas drogas y su potencial interacción con tratamientos específicos contra SARS-CoV-2, especialmente con altas concentraciones de inmunosupresores y alteración de la función renal antes de comenzar el tratamiento.

Con respecto los cambios bioquímicos, la marcada disminución de la albúmina sérica y la concentración de proteínas fue un hallazgo habitual no dependiente de severidad. Con la elevada unión de Tacrolimus y Everolimus a proteínas, esta situación puede haber contribuido a incrementar la concentración sanguínea y la toxicidad, al aumentar la fracción libre. La elevación de LDH ha mostrado tener valor pronóstico en otras neumonías severas [25]; pero también puede reflejar el daño en otros tejidos, hígado y disfunción renal, sépsis viral, hemólisis, etc. Los valores elevados de Dímero-D en los pacientes críticos probablemente traduce un estado procoagulante que se relacionaría con frecuentes eventos vasculares y peor pronóstico, aún a pesar de la profilaxis anticoagulante apropiada. Algunos estudios encontraron problemas con el COVID-19 que condiciona

**Tabla 2**

Creatinina Sérica y concentración sanguínea de Tacrolimus antes de la infección por SARS-CoV-2 (basal), al ingreso, y pico en la concentración al ingreso y al alta en pacientes con y sin fallo renal agudo durante la hospitalización.

	NO FRA		FRA	
	T (ng/ml)	Cr (mg/dl)	T (ng/ml)	Cr (mg/dl)
Basal				
Ingreso	5,5±2,5	1,91±1,1	5,4±2,1	2,1±1,5
Pico	9,1±6,9	2,3±1,1**	15,8±11,8*	2,9±1,7**
Alta	10,8±7,1*	2,5±1,2**	16±2,9*	4,2±1,9**
		1,8±0,9		2,6±1,4**

Cr: creatinina, T: Tacrolimus, FRA: fallo renal agudo  
 P < 0,05 (\*) compara con Basal  
 P < 0,005 (\*\*) con medidas previas

un mal resultado [26,5], y los receptores de RTx tienen un importante riesgo cardiovascular [27]. El papel de la disfunción endotelial en COVID-19 no está todavía bien definido, aunque puede cubrir el riesgo vascular, el fallo renal, y quizás el daño a múltiples órganos. En RTx, el daño endotelial precoz puede ser agravado no solo por infección viral sino también por la sobredosis de inmunosupresores que pueden disparar complicaciones tromboticas y microangiopatía [28], sobre todo cuando se combinan inhibidores de calcineurina y mTOR.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, la verdadera incidencia de infección por SARS-CoV-2 en toda la población de RTx es todavía desconocida, dado que la prueba de rRT-PCR se ha hecho en pacientes sintomáticos que llegaron al hospital. Segundo, los hallazgos pueden estar limitados por la muestra pequeña y el diseño observacional retrospectivo. Tercero, el curso clínico influyó algunas prescripciones y el impacto de estos tratamientos en el pronóstico no puede ser evaluada. Cuarto, la concentración de ferritina, IL-6 y población de linfocitos no fue medida en todos los pacientes y por lo tanto su papel en predecir el curso clínico no puede ser evaluado tampoco. Quinto, no se han hecho análisis de orina para evaluar otros cambios en el injerto: anormalidades urinarias y el papel de la proteinuria en la pérdida de albúmina.

En conclusión, la infección por SARS-CoV-2 en pacientes RTx se puede presentar de forma atípica, habitualmente acompañada con disfunción del injerto y empeoramiento radiológico rápido y puede estar asociado con riesgo cardiovascular aumentado. Los esquemas inmunosupresores con inhibidores mTOR pueden determinar un peor curso clínico y radiológico en pacientes RTx con COVID-19. Una cuidadosa elección de tratamiento específico y adaptación individualizada de la inmunosupresión es fundamental para un tratamiento apropiado.

## AGRADECIMIENTOS

Al servicio de enfermería, auxiliares, personal de limpieza, personal de dietética, técnicos de Rayos-X y laboratorio y colegas de los Servicios de Radiología, Laboratorio y Microbiología Clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 6. doi: 10.1001/jama.2020.5394. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32250385; PubMed Central PMCID: PMC7136855.
- [2] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retros-

pective cohort study. *Lancet* 2020;6736:1–9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

[3] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020;323:1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

[4] Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020 Mar 15;16(10):1753-1766. doi: 10.7150/ijbs.45134. eCollection 2020. Review. PubMed PMID: 32226295; PubMed Central PMCID: PMC7098028.

[5] Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32219363.

[6] Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017 Apr;17(4):856-879. doi: 10.1111/ajt.14208. Epub 2017 Mar 10. Review. PubMed PMID: 28117944.

[7] Kalil AC, Syed A, Rupp ME, et al. Is bacteremic sepsis associated with higher mortality in transplant recipients than in nontransplant patients? A matched case-control propensityadjusted study. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 15;60(2):216-22. doi: 10.1093/cid/ciu789. Epub 2014 Oct 9. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60(10):1590. PubMed PMID: 25301215.

[8] Donnelly JP, Locke JE, MacLennan PA, et al. Inpatient Mortality Among Solid Organ Transplant Recipients Hospitalized for Sepsis and Severe Sepsis. *Clin Infect Dis*. 2016 Jul 15;63(2):186-94. doi: 10.1093/cid/ciw295. Epub 2016 May 23. PubMed PMID: 27217215; PubMed Central PMCID: PMC4928388.

[9] Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007 Dec20;357(25):2601-14. Review. PubMed PMID: 18094380.

[10] Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant* 2020;0–3. doi:10.1111/ajt.15874.

[11] Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, et al. COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2020;1–8. doi: 10.1111/ajt.15891.

[12] Zhu L, Xu X, Ma K, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 2020;0–3. doi: 10.1111/ajt.15869.

[13] Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Management Of Patients On Dialysis And With Kidney Transplant During SARS-COV-2 (COVID-19) Pandemic In Brescia, Italy. *Kidney International Reports* (2020). doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.001.

[14] The Columbia University Kidney Transplant Program. Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Re-

ipients in New York. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Apr 21. doi:10.1681/ASN.2020030375.

[15] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32187464.

[16] Ruan S. Comment Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis* 2020;3099:2019–20. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30257-7.

[17] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [published online ahead of print 2020]. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

[18] Goicoechea M, Camara LS, Macias N, et al. COVID-19: Clinical course and outcomes of 36 maintenance hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. [In press].

[19] Akalin E, Azzi Y, Bartash R et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. 10.1056/NEJMc2011117 [doi]. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2011117>

[20] Russell CD, Millar JE, Baillie JK et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15;395 (10223):473-475.

[21] Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: Role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr 16:105982. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105982. Epub ahead of print. PMID: 32305588; PMCID: PMC7161506.

[22] Fishman JA, Grossi PA. Novel Coronavirus-19 (COVID-19) in the immunocompromised transplant recipient: #Flatteningthecurve. *Am J Transplant*. 2020 Mar 31. doi: 10.1111/ajt.15890. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32233057.

[23] Almeida F, Amorim S, Sarmento A, Santos L. Life-Threatening Everolimus-Associated Pneumonitis: A Case Report and a Review of the Literature. *Transplant Proc*. 2018 Apr;50(3):933-938. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.12.003. Epub 2018 Mar 24. Review. PubMed PMID: 29588066.

[24] Mori T, Aisa Y, Nakazato T, Yamazaki R, Ikeda Y, Okamoto S. Tacrolimus-azithromycin interaction in a recipient of allogeneic bone marrow transplantation. *Transpl Int*. 2005 Jun;18(6):757-8. PubMed PMID: 15910307.

[25] Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, et al. Clinical course, treatment and outcome of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care*. 2018 Nov 19;22(1):307. doi: 10.1186/s13054-018-2221-8. PubMed PMID: 30454031; PubMed Central PMCID: PMC6245758.

[26] Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32219356

[27] Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Preven-

tion of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011 Oct 15;378(9800):1419-27. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61334-2. Review. PubMed PMID: 22000138.

[28] Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 2015 Jan 22;125(4):616-8. doi: 10.1182/blood-2014-11-611335. Epub 2014 Nov 20. Review. PubMed PMID: 25414441; PubMed Central PMCID: PMC4304106

# Nefrectomía Laparoscópica de Donante Vivo NOTES Asistido por Vía Vaginal: Serie Inicial

Francisco Osella<sup>(1)</sup> MAAC, Ignacio Cabrera<sup>(1)</sup> MAAC, Olga Guardia<sup>(1)</sup>, Andrés Beltran<sup>(1)</sup>, Andrés Bello<sup>(1)</sup>, Javier Walther<sup>(1)</sup>, Luis Leon<sup>(1)</sup>, Mara Rial<sup>(1)</sup>, Domingo Casadei<sup>(1)</sup>, Luis Re<sup>(1)</sup>, Guillermo Hilchenbach<sup>(1)</sup>, Hugo Petrone<sup>(2)</sup>, German Mir<sup>(2)</sup>, Fabian Taylor<sup>(2)</sup>, Martin Chiappa<sup>(2)</sup>, Liliana Obregón<sup>(2)</sup>, Gastón Iriarte<sup>(2)</sup>, Gabriela Frapiccinni<sup>(2)</sup>, Noelia Rossetti<sup>(2)</sup>

(1) Instituto de Trasplante Renal y Reno pancreático – d Institute ITAC. Departamento de Trasplante Renal. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

(2) Servicio de Trasplante Renal. Centro Regional de Ablación e Implante de la Provincia de Buenos Aires. CRAI SUR - CUCAIBA

## RESUMEN:

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios terminales. Una de las estrategias para aumentar el número de trasplantes, es incrementar el uso de donantes vivos, los cuales ofrecen los mejores resultados en términos de sobrevida del injerto y del paciente. La nefrectomía laparoscópica se ha convertido en el *gold standar* actual, ofreciendo una técnica mínimamente invasiva segura, eficaz, con menor dolor postoperatorio y una más rápida vuelta a las actividades habituales del donante, ofreciendo seguridad al donante y sobrevida del injerto similar a las técnicas abiertas. Con el objetivo de mejorar aun más los resultados, en beneficios del donante (menor dolor, menos incisiones y mejor cosmesis) y lograr la misma seguridad que la vía laparoscópica habitual, realizamos un abordaje híbrido laparoscópico asistido por NOTES vaginal. Presentamos en este trabajo la serie inicial de 3 pacientes, 2 de ellos realizados en el Instituto de Trasplante y Alta Complejidad D. Institute y 1 realizado por primera vez en un hospital público por parte del mismo equipo quirúrgico. La técnica vaginal notes asistida, nos permite realizar un procedimiento de donación mínimamente invasivo y seguro, evita la incisión para la extracción del órgano, impactando así en el dolor y recuperación post quirúrgica y obteniendo resultados cosméticos excelentes. Los resultados en los receptores fueron adecuados, con buena función del injerto al mes, a los 3 y 6 meses.

**Palabras Clave:** trasplante renal - laparoscopia - donante vivo - NOTES

## ABSTRACT

*Kidney transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage chronic kidney disease. One of the strategies to increase the number of transplants is to increase the use of living donors, which offer the best results in terms of graft and patient survival. Laparoscopic nephrectomy has become the current Gold standard, offering a safe, effective, minimally invasive technique with less postoperative pain and a quicker return to the donor's normal activities, offering donor safety and graft survival similar to open techniques. With the aim of further improving the results, in donor benefits (less pain, fewer incisions and better cosmesis) and achieving the same safety as the usual laparoscopic approach, we performed a hybrid vaginal NOTES assisted laparoscopic approach. We present in this study the initial series of 3 patients, 2 of them performed at the Instituto de Trasplante y Alta Complejidad D. Institute and*

Conflicto de intereses:

Los autores expresan no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:

Francisco Osella  
fjosella@gmail.com

*1 performed for the first time in Argentina at a public hospital by the same surgical team. The assisted vaginal notes technique allows us to perform a minimally invasive and safe donation procedure, avoids the incision for organ extraction, thus impacting pain and post-surgical recovery and obtaining excellent cosmetic results. The results in the recipients were adequate, with good graft function at 1, 3 and 6 month.*

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios terminales<sup>[1]</sup>. Una de las estrategias para aumentar el número de trasplantes, es incrementar el uso de donantes vivos, los cuales ofrecen los mejores resultados en términos de sobrevida del injerto y del paciente.

En las últimas décadas, el número de donantes vivos se ha ido incrementado a nivel global, sobre todo gracias a la disminución de la morbilidad en el donante. La nefrectomía laparoscópica descrita en los 90 por el grupo de Ratner<sup>[2]</sup>, ha impactado fuertemente en ese sentido y convirtiéndose en el *gold standar* actual, ofreciendo una técnica mínimamente invasiva con menor dolor postoperatorio y una más rápida vuelta a las actividades habituales, sobrevidas del injerto y del paciente similares a las técnicas convencionales e igual seguridad. Se ha demostrado, además, que los programas que han incorporado esta técnica han logrado incrementar la intención de donación en casi un 50%.<sup>[3]</sup>

Con el progreso de la cirugía miniinvasiva, se ha pensado cómo mejorar aún más estos resultados de la cirugía laparoscópica, ofreciendo técnicas libres de cicatriz abdominal para la extracción del órgano disminuyendo así la morbilidad de los donantes. Entre estas técnicas podemos reconocer a la cirugía por orificios naturales (NOTES) o a la cirugía laparoscópica de puerto único (LESS). El abordaje NOTES puro evita las incisiones, reduce el dolor post operatorio y evita el desarrollo de hernias ventrales, mejora la cosmesis y ofrece una pronta recuperación. Sin embargo, este abordaje presenta varias desventajas instrumentales a la hora de realizar cirugías de esta envergadura<sup>[4]</sup>. Para solucionar estas desventajas, se propone el abordaje laparoscópico asistido por NOTES, combinando la cirugía NOTES con un número mínimo de trocares abdominales.

Grupos españoles, entre ellos el de Alcaraz et al<sup>[5]</sup>, han validado la seguridad y la factibilidad de la nefrectomía laparoscópica asistida por vía NOTES vaginal en mujeres tanto para nefrectomía por cáncer de riñón, como para el donante vivo renal. Esta técnica combinada permite resultados similares a la nefrectomía laparoscópica transabdominal, con las ventajas de reducir el número de trocares abdominales

y prescindir de la incisión abdominal para la extracción de órgano mejorando el dolor post operatorio y la cosmesis, y teniendo costos similares al abordaje laparoscópico convencional.

## OBJETIVO

Presentar nuestros resultados en el uso de la nefrectomía laparoscópica NOTES asistido por vía vaginal en el donante vivo renal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Presentamos a continuación una serie inicial de casos junto a su estadística descriptiva. A tales fines, se revisaron las historias clínicas de los pacientes sometidos a trasplante renal con donante vivo, en el que la técnica de donación utilizada fue NOTES asistida, en el servicio de Cirugía de trasplante renal del Instituto de Trasplantes y Alta Complejidad d. institute ITAC y en el servicio de trasplante renal y reno pancreático del CRAI SUR CUCAIBA.

## RESULTADOS

### Técnica quirúrgica

Bajo anestesia general, los pacientes fueron colocados en decúbito lateral derecho estricto con realce lumbar y en posición de litotomía modificada, con posición de trendelenburg de 20 grados. (Imagen 1 a)

Los campos quirúrgicos fueron puestos de tal manera de dejar al descubierto la vagina dentro de los mismos. La antisepsia se realizó con solución de yodopovidona, con una primera limpieza de la cavidad vaginal, antes de la colocación de los campos, prestando especial atención al área vaginal y perineal.

Como profilaxis antibiótica se utilizó cefazolina en todos los casos.

Se crea el neumoperitoneo a través de un trocar óptico de 12 mm colocado a nivel umbilical. Se colocan además un trocar de 12 mm a nivel de la fosa iliaca izquierda, y un trocar de 5 mm a nivel epigástrico para completar la triangulación. Bajo visión directa, y retrayendo el útero, se introduce un trocar de 15 mm a nivel de la línea media del fondo de saco posterior vaginal (cul de sac), evitando así la lesión de vasos uterinos. (fig 1 b) La colocación del trocar vaginal, permite reemplazar la colocación del 4to trocar a nivel hipogástrico para la retracción medial del colon izquierdo. Los pasos de la nefrectomía son los mismos que en un abordaje laparoscópico transperitoneal: liberación de colon izquierdo y bazo, sección de ligamento hilio cólico y hilio renal, identificación de uréter a nivel iliaco, liberación de polo superior del riñón, disección del hilio renal identificando vena renal y afluentes y arteria renal. (fig 1 c, d) Todas estas

maniobras, son realizadas con instrumental tanto a nivel abdominal como a nivel vaginal, pudiendo así contar con 3 elementos de trabajo durante el procedimiento. Una vez que la disección se ha completado, se introduce una bolsa extractora a nivel del trocar vaginal (welfare endobag) recubriendo el riñón. (Imagen 1e) Luego de realizado el control pedicular, en algunos casos con staplers y en otro caso con múltiples clips poliméricos, la bolsa es cerrada y retraída hasta el fondo de saco posterior. La culdotomía es ampliada con cauterio desde el interior y ampliada digitalmente para lograr la extracción total (Imagen 1f) sin necesidad de mini laparotomía. El cirujano que extrae la bolsa realiza la apertura de ésta, y el asistente extrae el órgano para llevarlo a la mesa donde se realizará la cirugía de banco evitando así la contaminación del órgano, donde se realiza el lavado de éste con solución de HTK Custoplex heparinizada. Habitualmente, en nuestros donantes laparoscópicos no utilizamos heparinización sistémica pre clampeo, pero al tratarse de la serie inicial notes asistido, decidimos en comité realizar heparina, pre clampeo con posterior reversión con protamina. Para finalizar, la brecha vaginal es suturada con un surget de PDS 4.0 desde la cavidad vaginal y posteriormente se reestablece el neumoperitoneo para un correcto control de hemostasia y linfoestasia. En 1 caso, se decide no cerrar la brecha, dejando una compresa con solución antiséptica durante 24 hrs.

Durante la operación se controla una adecuada perfusión renal, realizando una correcta hidratación con cristaloides, controlando no superar los 15 mmHg de presión intrab-

dominal, logrando así una meta diurética de 1ml/kg/hr. Como analgesia, los donantes reciben 48 hrs preoperatoria paracetamol y pregabalina. Durante la cirugía reciben una sola dosis de opioides combinada con ketorolac y esteroides. En el post operatorio el paciente recibe ketorolac y paracetamol EV, y al alta sanatorial retorna al esquema oral del preoperatorio según necesidad.

#### Características de los donantes y resultados peroperatorios

Esta serie inicial fue completada en su totalidad con asistencia NOTES, no necesitando asistencia habitual o conversión de la cirugía. Los procedimientos fueron realizados con una duración aproximada de 120 minutos que es el tiempo habitual que consumen nuestros donantes laparoscópicos habituales, con tiempos similares de isquemia caliente.

No registramos mortalidad en este grupo. La morbilidad, corresponde a un caso con un grado II de la clasificación de Dindo Clavien<sup>[6]</sup>, donde la donante presentó sangrado por el orificio vaginal, sin descompensación hemodinámica, que requirió una transfusión de glóbulos rojos y que cedió con un taponaje vaginal en 24 hrs. Este sangrado se presentó en el contexto de alteración del coagulograma, con prolongación del KPTT.

Las características demográficas de los donantes y los resultados perioperatorios se resumen en la tabla 1

#### Función Sexual de las donantes

Una de las principales preocupaciones sobre este abordaje, es el impacto de esta técnica en la función sexual de las mujeres

donantes. Las 3 donantes fueron evaluadas en consultorio a través del FSFI Female sexual function index<sup>[7]</sup>, (herramienta interrogativa cuantitativa, que evalúa distintos ítems relacionados a la actividad sexual de las mujeres: libido, excitación, lubricación, orgasmo y dolor; en el cual se obtiene un puntaje que oscila entre un mínimo de 2 y un máximo de 36) tanto en el pre, como en el post operatorio. Todas las pacientes referían ser sexualmente activas, y no observamos una diferencia significativa en la variación del score, tanto en el pre como en el post operatorio (26 vs 27).

En nuestra práctica, luego de recibir el alta, indicamos abstinencia de relaciones coitales vaginales durante 30 días de post operatorio. Las pacientes fueron interrogadas sobre su vida sexual posterior a este tiempo, todas ellas refirieron poder mantener relaciones sexuales vaginales sin inconvenientes.

#### Características de los receptores y resultados. (tabla 2)

Los receptores eran 2 el primer trasplante, y 1 retrasplante con antecedentes de un trasplante renal con donante vivo previo. La etiología de la insuficiencia renal en ellos era reflujo vesicoureteral con pérdida del 1er injerto posterior, nefroangioesclerosis y glomerulonefritis membranosa.

Todos los implantes, se realizaron según nuestra técnica habitual, a través de una inguilotomía tras aponeurótica, en 2 casos en la fosa iliaca derecha, y en 1 caso en la fosa iliaca izquierda por tratarse de retrasplante. Como anastomosis urológica se realizaron 2 neocistoureterostomias extra vesical

de Gregoire Licht y 1 anastomosis según técnica de Martin. Todos los pacientes presentaron función inmediata del injerto con producción adecuada de orina en el post operatorio inmediato. Un paciente evolucionó con una fístula urinaria al 3er día post operatorio, solucionándose con una anastomosis ureteroureteral. Los valores de creatinina sérica al 1er mes fueron de 1.2 mg/dl, 1.3 mg/dl, 1.1 mg/dl, a los 3 meses de 1.1 mg/dl, 1.2 mg/dl, 0.9 mg/dl y a los 6 meses de 0.9 mg/dl, 0.8 mg/dl, 0.9 mg/dl.

#### Inmunosupresión

Como esquema de inmunosupresión se utilizó basiliximab en 2 casos, y timoglobulina en el caso del retrasplante como inducción. Como esquema de mantenimiento se utilizó el esquema de deltisona, micofenolato y tacrolimus.

#### DISCUSIÓN

Durante las últimas décadas, el avance de las técnicas mínimamente invasivas, como la video laparoscopia, los procedimientos por mono trocar, o endoscópicos a través de orificios naturales, han transformado la cirugía renal.

Hoy en día el abordaje laparoscópico para la nefrectomía del donante vivo, ya sea en su abordaje puro o mano asistido, se ha convertido en el Gold estándar para la ablación en varios centros a lo largo del mundo, conviviendo en nuestro medio aun hoy en día con el abordaje abierto.

La nefrectomía laparoscópica, ofrece menor dolor postoperatorio, menor consumo de analgésicos, estadía hospitalaria menor y una rápida vuelta a las actividades habituales del donante<sup>[8]</sup>; ofreciendo una funcionalidad del injerto renal similar a la obtenida por cirugía convencional y morbimortalidad equiparable.

Sin embargo, la vía laparoscópica sigue requiriendo una mini laparotomía para la extracción del órgano, generando a veces dolor postoperatorio, dolor crónico,<sup>[9]</sup> posibilidad de hernia ventral y si bien ofrece mejor cosmesis que la lumbotomía clásica, esta cicatriz suele preocupar a ciertas donantes femeninas.

Como médicos y cirujanos de trasplante, pensamos en como ofrecer mejores resultados a nuestros donantes, disminuyendo la morbilidad, pero sin perder de vista la seguridad del procedimiento, pudiendo lograr buena calidad y sobrevida del injerto.

Es así como decidimos implementar esta técnica híbrida vaginal NOTES asistida para lograr estos objetivos. La vía vaginal NOTES pura fue descrita por primera vez en el 2008 por Branco et al.<sup>[10]</sup> para nefrectomía, pero el tipo de instrumental flexible impide tanto una correcta retracción como un adecuado y seguro control vascular del donante, por lo que hace que el notes puro no se haya estandarizado globalmente.

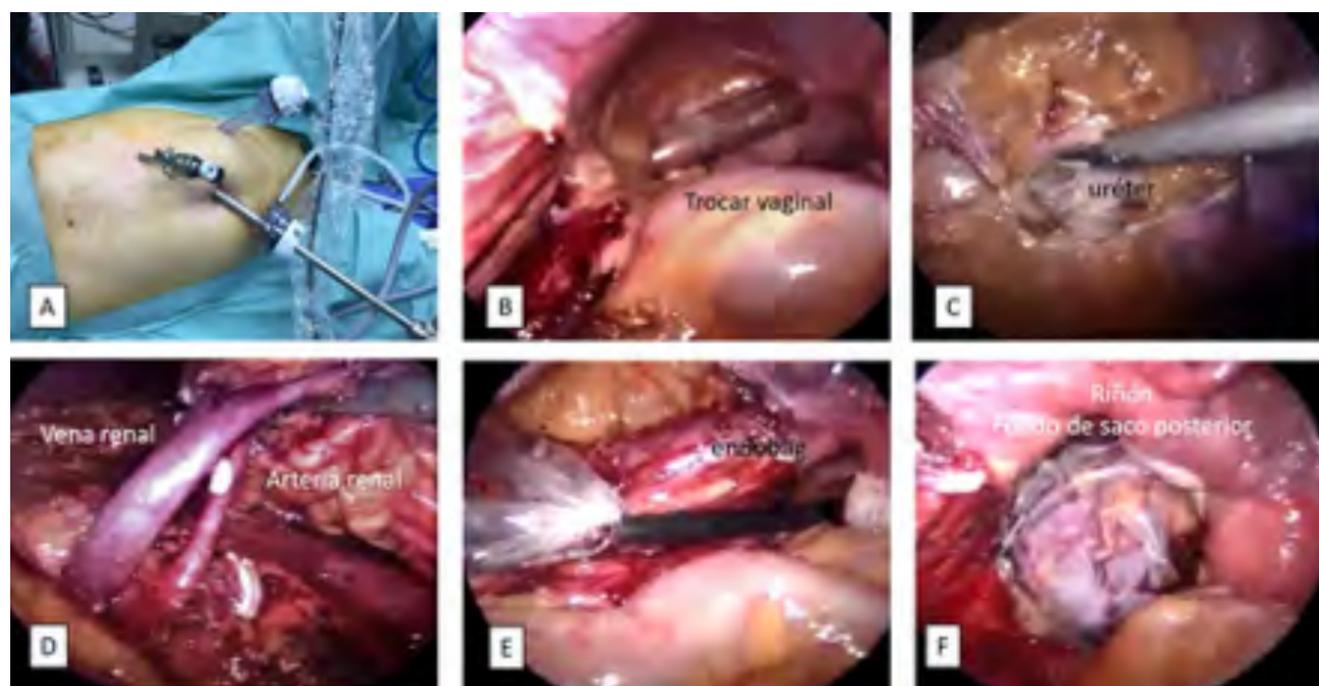


Imagen 1

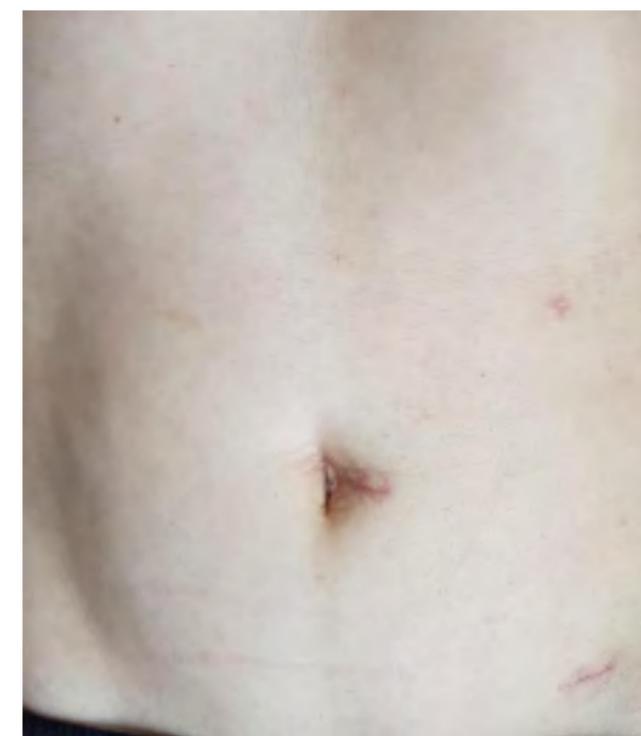


Imagen 2

**Tabla I**  
Características de los Donantes y resultados peroperatorios

N	3
Edad (media) años, rango	42 (33 - 51)
BMI kg/m <sup>2</sup> medio	25.09 ± 3.3
Anatomía vascular	1 arteria, 1 vena en todos los casos
Riñón extraído	Riñón izquierdo: 3 casos
Cirugías previas	2 (cesárea previa en 2 donantes, colecistectomía)
Partos vaginales	1 paciente
Compatibilidad ABO	3 compatibles
HLA haploidéntico / idéntico	3 haploidénticos
Relacionado / no relacionado	3 relacionados
Tiempo operatorio medio (mín) - rango	125.86 min (118.2-134.4)
Pérdida sanguínea (ml) media estimada	210cc
Isquemia caliente (mín)	3.9 (2.8 - 4.8)
Morbilidad	1, Clavien II
Estadía hospitalaria	2 pacientes 24 hrs, 1 paciente 72 hrs
Creatinina media al mes mg / dl	8 ± 0.2

**Tabla II**  
Características de los receptores y resultados.

N	3
Etiología de ESRD	Reflujo vesicoureteral, nefroangioesclerosis, glomerulonefritis membranosa
BMI kg/m <sup>2</sup> medio	27.3 ± 2.1
1er Trasplante	2
2do Trasplante	1
Tiempo de Diálisis (medio) meses	18.4 meses
Inmunosupresión inducción	Basiliximab: 2, Timoglobulina 1
Delay Graft Function (requerimiento de diálisis primer semana)	-
Inmunosupresión mantenimiento	Micofenolato, Tacrolimus, esteroides
Creatinina sérica 1er mes	1.2 mg/dl, 1.3 mg/dl, 1.1 mg/dl
Creatinina sérica 3er mes	1.1 mg/dl, 1.2 mg/dl, 0.9 mg/dl
Creatinina sérica 6 meses	1.1 mg/dl, 1.0 mg/dl, 0.9 mg/dl
Rechazo	

La ruta de extracción transvaginal para cirugía abdominal fue descrita mucho antes que el NOTES asistido, y es así que en el 2009, Allaf et al.<sup>[11]</sup> describen un donante vivo laparoscópico con extracción transvaginal, procedimiento que ha sido mostrado por algunos equipos nacionales en diferentes congresos. Sin embargo, la técnica que hemos utilizado es la propuesta por el grupo de Alcaraz, en el cual el trocar vaginal no sólo se utiliza como vía de extracción si no como puerto de trabajo, disminuyendo el número de trocres abdominales. La diferencia con los grupos europeos y con nuestra realidad hospitalaria es el método del control vascular en el donante, en el cual utilizamos clips poliméricos múltiples, pudiendo acceder a los stapler en el sector privado.

Si bien esta es una serie inicial, y no es el propósito de la publicación, los resultados obtenidos peroperatorios tanto en el abordaje laparoscópico habitual como en el NOTES asistido impresionan ser similares, beneficiándose las donantes con el abordaje NOTES asistido con respecto a la incisión y a las estadías hospitalarias.

El requerimiento más importante para esta técnica es una adecuada pared vaginal como ruta de extracción, necesitando contar con paredes elásticas y distensibles, características que se identifican durante el examen físico preoperatorio siendo la multiparidad no obligatoria. Es importante además para disminuir las chances de accidentes hemorrágicos durante la cirugía, la identificación de anomalías vasculares uterinas, o varices pelvianas, lo cual dificultaría y haría peligroso la colocación del trocar vaginal con maniobras inadecuadas.

La preocupación sobre disfunción sexual post operatoria debe desestimarse, ya que existe data que avala una salud sexual y reproductiva normal incluso después de cirugía vaginal pura<sup>[12]</sup>. Nuestras donantes evaluadas en su salud sexual no han reportado cambios en su sexualidad en el post operatorio en nuestra serie.

En conclusión, la técnica vaginal NOTES asistido nos permite realizar un procedimiento de donación mínimamente invasivo, evita la incisión de 7 cm. para la extracción del órgano, impactando así en el dolor y recuperación post quirúrgica y obteniendo resultados cosméticos excelentes (Imagen 2), volviendo más atractiva la cirugía para las donantes.

## CONCLUSIÓN

La nefrectomía laparoscópica vaginal NOTES asistida, es una técnica segura y eficaz que permite realizar la nefrectomía en donantes vivos, evita la cicatriz abdominal y debe considerarse una alternativa para incrementar la intención de donación en la población femenina.

## BIBLIOGRAFÍA

[1].- Michael Abecassis, Stephen T. Bartlett, Allan J. Collins, Connie L. Davis, Francis L. Delmonico, John J. Friedewald, Rebecca Hays, Andrew How-ard, Edward Jones, Alan B. Leichtman, Robert M. Merion, Robert A. Metz-ger, Francoise Pradel, Eugene J. Schweitzer, Ruben L. Velez, and Robert S. Gaston. Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Re-nal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDO-QI™) Conference Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Mar; 3(2): 471-480.

[2].- L E Ratner 1, R A Montgomery, L R Kavoussi . Laparoscopic Live Donor Nephrectomy. A Review of the First 5 Years Urol Clin North Am 2001 Nov;28(4):709-19

[3].- Chung-Jye Hung 1, Yih-Jyh Lin, Shen-Shin Chang, Tsung-Ching Chou, Po-Chang Lee Development of Laparoscopic Donor Nephrectomy: A Strategy to Increase Living Kidney Donation Incentive and Maintain Equiv-alent Donor/Recipient Outcome J Formos Med Assoc

[4].- Box G, Averch T, Cadeddu J, et al. Nomenclature of natural orifice translu-menal endoscopic surgery (NOTES) and laparoendoscopic single-site surgery (LESS) procedures in urology. J Endourol 2008; 22:2575-81

[5].- Antonio Alcaraz \*, Lluís Peri, Alejandro Molina, Inigo Goicoechea, Eduar-do García, Laura Izquierdo, María J. Ribal Feasibility of Transvaginal NOTES-Assisted Laparoscopic Nephrectomy European Urology 57 (2010) 233-237 2009 Feb;108(2):135-45

[6].- Pierre A Clavien 1, Jeffrey Barkun, Michelle L de Oliveira, Jean Nicolas Vauthey, Daniel Dindo, Richard D Schulick, Eduardo de Santibañes, Juan Pekolj, Ksenija Slankamenac, Claudio Bassi, Rolf Graf, René Vonlanthen, Robert Padbury, John L Cameron, Masatoshi Makuuchi The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience Ann Surg 2009 Aug;250(2):187-96

[7].- Peri L, Musquera M, Vilaseca A, Garcia-Cruz E, Ribal MJ, Carrión A, Castañeda R, Alcaraz A. Perioperative Outcome and Female Sexual Function After Laparo-scopic Transvaginal NOTES-assisted Nephrectomy World J Urol 2015 Dec;33(12):2009-14

[8].- Dawn B. Larson et Al , Return to normal activities and work after living donor laparoscopic nephrectomy Clinical Transplantation 2017; 31: e12862

[9].- Moira H. D. Bruintjes et Al , Chronic pain following laparoscopic living donor ne-phrectomy: Prevalence and impact on quality of life , Am J Transplant. 2019;19:2825-2832

[10].- Branco AW, Branco Filho AJ, Kondo W, et al. Hybrid transvaginal nephrectomy. Eur Urol 2008;53:1290-4

[11].- Allaf ME, Singer A, Shen W, et al. Laparoscopic live donor nephrectomy with vaginal extraction: initial report. Am J Transplant 2010;10:1473-7.

[12].- Tunuguntla HSGR, Gousse AE. Female sexual dysfunction following vaginal surgery: a review. J Urol 2006;175:439-46.

# Índice de Masa Corporal (IMC) Elevado y Trasplante Renal (Tx), Utilidad de la Cirugía Bariátrica. Revisión de la Literatura.

Zoppi M.E.<sup>(1)</sup>; Paz M.M.<sup>(1)</sup>; Marovelli L.<sup>(1)</sup>; Agost Carreño C.<sup>(1)</sup>

(1) Servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Sanatorio Mitre (Bs.As), Argentina

## RESUMEN:

La obesidad y comorbilidades asociadas representan un desafío para el nefrólogo al momento de decidir la inscripción de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en lista de espera y en el seguimiento post trasplante. La posibilidad de complicaciones de orden técnico y metabólico están incrementadas.

La distribución de grasa abdominal, obesidad central, laxitud de pared abdominal, aparejadas a la necesidad del uso de corticoides dentro del esquema inmunosupresor, son uno de los tantos escenarios que el equipo de trasplante debe enfrentar en reiteradas oportunidades.

Presentamos un paciente adulto con ERC estadio V secundaria a nefropatía por IGA (NIgA) quien recibió un trasplante renal de donante vivo relacionado (DVR). Su IMC inicial fue de 34 Kg/m<sup>2</sup> evolucionando en pocos meses con incremento ponderal de 23 kg y BMI 41 kg/m<sup>2</sup>. Luego de prescribir tratamiento médico con medidas higiénico dietéticas sin resultado y la aparición de Diabetes Mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) proteinuria y alteración de la función renal se programa la realización de una cirugía bariátrica electiva.

**Palabras Clave:** Obesidad, trasplante renal, índice de masa corporal, función renal, cirugía bariátrica, tasa estimada de filtración glomerular

## ABSTRACT

*Obesity and associated comorbidities represent a challenge for the nephrologist when deciding to enroll patients with Chronic Kidney Disease (CKD) on the waiting list and in post-transplant follow-up. The possibility of technical and metabolic complications are increased.*

*The distribution of abdominal fat, central obesity, abdominal wall laxity, coupled with the need for the use of corticosteroids within the immunosuppressive scheme, are one of the many scenarios that the transplant team must face on repeated occasions. We present an adult patient with stage V of CKD secondary to IGA nephropathy who received a related living donor kidney transplant. His initial BMI was 34 Kg/m<sup>2</sup>, evolving in a few months with a weight increase of 23 kg and BMI 41 kg/m<sup>2</sup>. After prescribing medical treatment with dietary measures without result and the appearance of Diabetes Mellitus, high blood pressure, proteinuria and alteration of renal function, elective bariatric surgery is scheduled.*

**Keywords:** Obesity, kidney transplant, body mass index, kidney function, bariatric surgery, estimated glomerular filtration rate

Conflicto de intereses:

Los autores expresan no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:

Zoppi M.E.  
eugezoppi@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

Hoy día no se duda de los beneficios del trasplante renal (Tx) para tratar la ERC habiendo quedado atrás el viejo antagonismo: diálisis vs. Tx<sup>[1,2,3]</sup>, aceptando que forman parte de un mismo sistema integrado, oportuno a la situación y condición del paciente.

Sin embargo, hay limitaciones para realizar un Tx y que éste sea exitoso, una de estas limitantes es la obesidad.<sup>[7]</sup>

La obesidad es un serio problema para los pacientes y sistemas de salud a nivel mundial. En el año 2005, el 25% de la población mundial tenía sobrepeso, según índice de masa corporal (IMC) 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> y el 10% era obeso, con un IMC >30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>[4]</sup>

Para el año 2030, la prevalencia alcanzará el 38% de sobrepeso y el 20% de obesidad. En los Estados Unidos, la tasa de obesidad en 2014 fue del 3 % en los hombres y el 40% en las mujeres.<sup>[5]</sup>

En pacientes con ERC terminal, las comorbilidades relacionadas a la obesidad pueden influir en el acceso al trasplante, vinculados con la técnica quirúrgica y su posterior resultado. Mientras que la obesidad de clase I (IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) no suele ser una contraindicación para el implante, la Clase II (IMC 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) y Clase III (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>), suele serlo en forma relativa o absoluta para el trasplante renal.

La American Society of Transplant Surgeons Obesity in Transplantation<sup>[6]</sup> mostró en una publicación en enero del 2020 que, para los candidatos a Tx renal, el IMC considerado como una contraindicación relativa y absoluta fue de 38 y 41 kg/m<sup>2</sup> respectivamente.

Distintos estudios evalúan el impacto de la obesidad en el trasplante presentando resultados limitados por la falta de consenso no sólo de una definición universalmente aceptada de obesidad, sino también de un enfoque estándar para la evaluación de la misma.

Las comorbilidades asociadas a la obesidad, como DM, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño y síndrome metabólico pueden afectar los resultados del trasplante. Estos riesgos se agravan por el aumento de la hiperlipidemia, hipertensión arterial (HTA) y diabetes post Tx observado con el tratamiento inmunosupresor, sin desestimar la influencia que ejerce el exceso de grasa sobre el volumen de distribución de los inmunosupresores en esos pacientes.

Dado el impacto de la obesidad en los resultados conocidos del post trasplante, muchos centros han considerado realizar intervenciones dirigidas al descenso de peso. La educación y modificaciones dietéticas pueden ser útiles, pero consumen recursos para un nivel de impacto relativamente modesto<sup>[7]</sup>. Por lo tanto, la cirugía bariátrica (CB) puede ser

útil. Se describen en la literatura distintos procedimientos quirúrgicos como: la gastrectomía de manga (GM) y el bypass gástrico en Y de Roux (BGYR). Ambos procedimientos alcanzan el 60% a 80% del descenso del exceso de peso dentro de los 18-24 meses.

Si bien las distintas publicaciones sobre pacientes con ERC y obesidad ha demostrado que la CB tiene un impacto positivo en el acceso al Tx renal, así como los resultados posteriores al mismo, sigue siendo incierto el momento electivo de realizarla (antes o después). Un beneficio potencial de la CB temprana, particularmente para los pacientes con ERC, es la respuesta al descenso de peso para prevenir la progresión a la insuficiencia renal terminal.<sup>[8]</sup>

Presentamos un paciente adulto con diagnóstico ERC estadio V secundaria a NIgA que recibió un Tx renal de donante vivo relacionado (DVR). Su IMC 34 Kg/m<sup>2</sup> no lo contraindicó. Evolucionó con aumento de peso significativo. Luego de prescribir tratamiento médico con medidas higiénico dietéticas sin resultado se planifica la realización de CB electiva 6 años después del trasplante.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 44 años de edad, sexo masculino, con antecedente de NIgA en el año 2004. Inicio terapia de reemplazo renal (TRR) en 2009 hasta septiembre 2011 donde recibe trasplante renal de DVR (madre).

Antropométricamente nuestro receptor presentaba peso 120 kg, talla 186 cm, con IMC 34 kg/m<sup>2</sup>. Su donante tenía un peso 100 kg, talla 176 cm, con IMC 33 kg/m<sup>2</sup>. Ambos con control glucémico normal, sin complicaciones asociadas a síndrome metabólico.

Compartían grupo sanguíneo, 3 MM HLA A-B-DR, Cross match y PRA negativos. Se realizó inducción con basiliximab, y mantenimiento con tacrolimus, micofenolato y metprednisona.

Seis meses más tarde, en febrero 2012, alcanza un peso de 143 kg, TA 160/100 mmHg, glucemia en ayunas 260 mg/dl, HbA1c 10%, creatinina sérica (Cr) 1.6 mg/dl, proteinuria en 24 hs 0.69 gr.

Con diagnóstico de obesidad mórbida y diabetes post trasplante comienza tratamiento nutricional. Se indica dieta, cambios en el estilo de vida, con requerimiento posterior de insulina.

Durante 6 años persiste con control errático de su cuadro metabólico evolucionando con HTA y necesidad de 3 drogas. Con peso de 130 kg, Cr sérica 1.84 mg/dl, FG 44 ml/min, proteinuria en 24hs 1.8 gr y HbA1c 7.10% se realiza BGYR.

En mayo 2019 presenta buena recuperación postquirúrgica. No se modifica el tratamiento inmunosupresor.

Un año después, presenta un peso de 87 kg (descenso de 43 kg), TA 120/80 mmHg, sin tratamiento antihipertensivo, Cr sérica 1.3 mg/dl, FG 66 ml/min, vestigios de proteínas en orina, IMC 25.2 Kg/m<sup>2</sup>, glucemia en ayunas 92 mg/dl, HbA1c 6%, sin medicación hipoglucemiante.

De carácter anecdótico, su donante presentó incremento de peso, hiperglucemia e HTA. Siendo monorréna se sometió a BGYR con buena evolución, descenso de peso y corrección de parámetros metabólicos, quedando normotensa sin medicación.

## DISCUSIÓN

Se ha establecido el beneficio de supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante renal sobre aquellos que permanecen en diálisis, aunque el beneficio es menor con IMC elevados, particularmente aquellos IMC >40 kg/m<sup>2</sup>, donde la sobrevida del injerto es inferior.<sup>[9]</sup>

Después del trasplante, el aumento de peso (>20% en el primer año o 10% en el segundo año) o pérdida de peso (>5% sin especificar línea de tiempo), se ha asociado con disminución de la supervivencia, lo que sugiere que las oscilaciones en el peso en estados nutricionales o metabólicos no intencionales son perjudiciales.<sup>[10]</sup>

La obesidad como estado inflamatorio se ha ligado a mayor rechazo comprobado por biopsia renal, así como retardo en la función de injerto<sup>[11]</sup>. En una revisión anterior publicada en la Revista Argentina de Trasplantes (2015-2: 59-63)<sup>[12]</sup>, se destaca esta particularidad. La obesidad post-trasplante se asocia además con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, DM e HTA. La DM preexistente antes del trasplante también se ha vinculado con un aumento de mortalidad en los primeros 10 años después del trasplante<sup>[13]</sup>. Por lo tanto, el componente inflamatorio puede ser parcialmente mitigado por el descenso de peso.

Aspectos técnicos quirúrgico pueden ser dificultosos con el exceso de peso. En aquellos pacientes con obesidad y enfermedad arterial ilíaca significativa, la indicación de Tx renal puede estar contraindicada. Los receptores con IMC >30 kg/m<sup>2</sup> pueden tener hasta un aumento de 4 veces la posibilidad de infección del sitio quirúrgico (ISQ) y un aumento de casi 3 veces para el desarrollo de hernias y/o eventraciones. Se ha notificado que la incidencia de ISQ oscila entre el 20% y el 40% en los receptores con IMC >40 kg/m<sup>2</sup><sup>[14]</sup>. A pesar de estos riesgos de complicación, la calidad de vida es similar para aquellos que tienen sobrepeso u obesidad después del trasplante, comparándolo con los que no tienen. Es importante señalar que la presencia de ISQ se correlaciona con una peor supervivencia del injerto<sup>[15]</sup>.

Diversos estudios avalan que la realización de CB antes o después del Tx renal generan la disminución del fracaso y

pérdida del injerto. Sin embargo, los riesgos de complicaciones y mortalidad después de la cirugía en receptores de trasplante de órganos sólidos continúan siendo una incógnita.<sup>[16]</sup>

En pacientes con ERC, un IMC alto asociado con la grasa visceral u obesidad abdominal (indicadores potenciales del síndrome metabólico) aumenta el riesgo de DM y enfermedad cardiovascular, mientras que un IMC alto con masa muscular normal a alta, o circunferencia favorable de la cintura, puede conferir cierta protección.<sup>[17]</sup>

Aun sin existir consenso en cuanto al corte de IMC e ingreso en lista de candidatos a trasplante, en Reino Unido<sup>[18]</sup> ya no recomiendan considerar el IMC como un criterio independiente de riesgo; sin embargo, sigue existiendo controversia entre las distintas instituciones sobre la indicación de inscripción en lista de estos pacientes con estas características (sobrepeso, obesidad, cirugía bariátrica electiva previa o post Tx renal). La misma continúa siendo potestad de cada institución y del paciente.

Entendemos que la CB es un recurso eficaz para aumentar la elegibilidad de los candidatos obesos para trasplante renal<sup>[19]</sup>. Por ejemplo, los niveles de dosaje de inmunosupresores presentan alteración en su metabolismo vinculado a la adiposidad y su interacción con ésta. Por otro lado, se ha descrito en la bibliografía un hecho paradójico en los pacientes con un IMC alto; estos responden en mejor medida al estrés de las infecciones que otros pacientes frágiles y mal nutridos; denominado "efecto paradójico de la obesidad"<sup>[20]</sup>. En un metaanálisis publicado por Chang AR et al. (utilizando Cohortes de 40 países con datos recopilados entre 1970 y 2017), la supervivencia del injerto no es significativamente menor a los 2 y 3 años en pacientes obesos. Por consiguiente, los pacientes obesos se benefician con trasplante de riñón en la misma medida que los pacientes con un IMC normal. El filtrado glomerular (FG) fue significativamente menor en pacientes obesos después del primer año, datos interpretados bajo el concepto general de que un IMC elevado, el perímetro de cintura y la relación cintura-altura son factores de riesgo independientes para la caída FG cuando se lo compara con individuos que lo tienen normal o bajo<sup>[21]</sup>.

El escenario post-trasplante es momento útil para fomentar la pérdida de peso y discutir los pros y contras de las diferentes estrategias para alcanzar el objetivo<sup>[22]</sup>. Si evitar los esteroides es beneficioso en el primer año después del trasplante, los resultados a medio y largo plazo se verán influenciados por las otras condiciones concomitantes que induce la obesidad, previamente mencionados (síndrome metabólico, DBT, HTA, y enfermedad cardiovascular).<sup>[23]</sup>

La pérdida de peso es una prevención eficaz, así como un tratamiento seguro, pero es prácticamente desafiante por lo

difícil para cambiar el estilo de vida, comorbilidades y otras limitaciones de la actividad física. A pesar del beneficio de la CB en receptores selectos de trasplantes, estudios de cohortes apareados, destacan el riesgo de aumento de peso después del período inicial de pérdida rápida. La pérdida de peso sostenida sin el apoyo de nutricionistas en forma continua puede resultar contraproducente dado que es posible un nuevo aumento o carencia nutricional. Además, incluso después de una pérdida de peso, la distribución anatómica del tejido adiposo central todavía puede conducir a una patología compresiva independientemente del IMC entre otras complicaciones post trasplante<sup>[24]</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los pacientes obesos con ERC y en trasplantados renales, la asistencia nutricional y cambios en el estilo de vida son de bajo costo y reducida agresividad si se los compara con los tratamientos quirúrgicos de esa patología.

Se debe insistir en un asesoramiento individual que incluya no sólo planes nutricionales, actividad física y abordaje psicológico, sino también el logro de alcanzar metas específicas.<sup>[25]</sup>

Lamentablemente la idiosincrasia de estos pacientes los lleva a una alta tasa de deserción y posterior recuperación del peso quedando sólo en la intención o como buenos propositos. Es por esta realidad que los resultados de una conducta invasiva como la CB, son contundentes, siendo la mejor opción de tratamiento para la obesidad grave.<sup>[26]</sup>

A largo plazo, los resultados de esta intervención superan el impacto de cualquier otra alternativa nutricional.

Sin embargo, se deberá tener en cuenta la necesidad de suplementar los trastornos malabsortivos ocasionados por estas técnicas como así también la vigilancia de los niveles de inmunosupresores que pueden estar modificados.

Creemos que los procedimientos bariátricos deben recomendarse más fuertemente en el escenario posterior al trasplante que en el pretrasplante para pacientes con enfermedad renal terminal.<sup>[27]</sup>

Con un riñón funcional el riesgo quirúrgico está absolutamente morigerado (mejora la función plaquetaria, menor tendencia a la hemorragia en "napa", libre disponibilidad para expansión de volumen, optimiza el uso y excreción de drogas como anestésicos, antibióticos, etc.)

La utilización de valores de IMC como limitantes absolutas para la realización de un Tx renal no se nos representa como razonable para todos los casos.

Con criterio pragmático hacemos evaluar a los pacientes con IMC entre 30 y 35 kg/m<sup>2</sup> por el equipo quirúrgico, si el paciente es aceptado, se lo estudia para Tx renal indicándole la necesidad de reducir el peso y controles frecuentes

mientras está en lista de espera.

Si su IMC supera 35 kg/m<sup>2</sup> y/o el paciente es rechazado por el equipo quirúrgico se lo invita a someterse al control y tratamiento de un equipo multidisciplinario para su manejo nutricional y de rehabilitación. Sólo cuando logra su objetivo es aceptado para el Tx.

Si como en el caso presentado se altera su situación metabólica presentando DBT, HTA y finalmente daño renal (proteinuria y caída del FG) con posterioridad al trasplante, se lleva a cabo CB.

Entendemos que algunos centros podrían ser reacios a adoptar criterios de aceptación más amplios, sobre todo por razones técnicas.<sup>[28]</sup>

Nos parece fundamental descender los esteroides en forma temprana, dentro de la primera semana después del trasplante con el objetivo de aliviar los efectos negativos que ejercen sobre la población de alto IMC e incidencia de la diabetes post-trasplante (entendiendo que la obesidad está asociada con un mayor riesgo de diabetes inducida por esteroides).<sup>[29]</sup>

En cuanto al efecto de los anticalcineurínicos sobre el metabolismo hidrocarbonado en obesos y su posible incidencia en el desarrollo de la DBT post Tx, no habría consenso sobre la diferencia entre el tacrolimus y la ciclosporina. Al parecer es menor el impacto de esta última, aunque no es estrictamente significativo.<sup>[30]</sup>

En nuestra opinión la aplicación de esta cirugía de necesidad (CB), puede ser indicada como rescate, aun en forma alejada (en nuestro caso a 6 años del Tx), de las alteraciones metabólicas y funcionales de la obesidad severa siendo eficaz y segura para esta población tan particular como son los pacientes con Tx renal.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1].- Wolfe RA, Ashby VB, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725-1730.
- [2].- Van Biesen W, Davies S, Lameire N. An Integrated Approach to End-Stage Renal Disease, *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 6:7-9.
- [3].- Liem YS, Bosch JL, et al. Quality of Life Assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of Patients on Renal Re-Placement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Value Health*, Sep-Oct 2007;10(5):390-7.
- [4].- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-1437.
- [5].- Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315(21):2284-2291.

- [6].- Tayyab S, Diwan et. Al, Obesity, transplantation, and bariatric surgery: An evolving solution for a growing epidemic, Am J of Transplantation, 2020.
- [7].- DiCecco SR, Francisco-Ziller N. Obesity and organ transplantation: successes, failures, and opportunities. Nutr Clin Pract. 2014;29(2):171-191.
- [8].- Ristow B, Rabkin J, Haeusslein E. Improvement in dilated cardiomyopathy after bariatric surgery. JCard Fail. 2008;14(3):198-202.
- [9].- Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, et al. Effect of obesity on the out-come of kidney transplantation: a 20-year follow-up. Transplantation. 2011;91(8):869-874.
- [10].- Chang SH, McDonald SP. Post-kidney transplant weight change as marker of poor survival outcomes. Transplantation. 2008;85(10):1443-1448.
- [11].- Wu D, Dawson NA, Levings MK. Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation and Transplantation. Am J Transplant. 2016;16(3):743-750.
- [12].- Mos F, Roberti J, et al. Renal transplantation in obese patients, experience in an Argentine Center, Transplant proceedings 2014; 46: 2981-3.
- [13].- Cron DC, Noon KA, Cote DR, et al. Using analytic morphomics to describe body composition associated with post-kidney transplantation diabetes mellitus. Clin Transplant. 2017;31(9).
- [14].- Lynch RJ, Ranney DN, Shijie C, Lee DS, Samala N, Englesbe MJ. Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation. Ann Surg. 2009;250(6):1014-1020.
- [15].- Sood A, Hakim DN, Hakim NS. Consequences of Recipient Obesity on Postoperative Outcomes in a Renal Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. Exp Clin Transplant. 2016;14(2):121-128.
- [16].- Cohen JB, Lim MA, Tewksbury CM, et al. Bariatric surgery before and after kidney transplantation: long-term weight loss and allograft outcomes. Surg Obes Relat Dis. 2019;15(6):935-941.
- [17].- Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C, Grupo CW. Obesidad abdominal y mortalidad total y cardiovascular en la etapa final de la enfermedad renal. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):1265-1272.
- [18].- <https://www.nice.org.uk/> "Renal replacement therapy and conservative management" accessed 9 November 2018, DOI: 10.1136/archdischild-2019-316892.
- [19].- Al-Bahri S, Fakhry TK, Gonzalvo JP, et al. Bariatric surgery as a bridge to renal transplantation in patients with end-stage renal disease. Obes Surg 2017; 27: 2951-2955.
- [20].- Johansen KL, Young B, Kaysen GA, et al. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. Am J Clin Nutr 2004; 80: 324-332.
- [21].- Chang AR, Grams ME, Ballew SH, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. BMJ 2019; 364: k5301.
- [22].- Bellini M, Ayathamattam J and Herbert P. The Conundrum of high body mass index in kidney transplant patients. OBM Transplantation. 2018; 2(4). 10.21926/obm.transplant.1804026.
- [23].- Xu T, Sheng Z and Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. Front Med 2017; 11: 340-348.
- [24].- Hultin S., Fisher C., Thebridge L., Pollock C., Orthostatic Renal Transplant Compression Following Weight Gain Leading to Acute Kidney Injury, Transplant Proc. 2020 Jan - Feb;52(1):153-156. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.11.006. Epub 2020 Jan 7.
- [25].- Chan M, Patwardhan A, Ryan C, et al. Evidence-based guidelines for the nutritional management of adult kidney transplant recipients. J Ren Nutr 2011; 21: 47-51.
- [26].- Friedman AN, Wahed AS, Wang J, et al. Effect of bariatric surgery on CKD Risk. J Am Soc Nephrol 2018; 29: 1289-1300.
- [27].- Dziondzio T, Biebl M, Ollinger R, et al. The role of bariatric surgery in abdominal organ transplantation-the next big challenge? Obes Surg 2017; 27: 2696-2706.
- [28].- Kostakis ID, Kassimatis T, Bianchi V, et al. UK renal transplant outcomes in low and high BMI recipients: the need for a national policy. J Nephrol 2019. doi: 10.1007/s40620-019-00654-7.
- [29].- Shivaswamy V, Boerner B and Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. Endocr Rev 2016; 37: 37-61.
- [30].- Ahmed SH, Biddle K, Augustine T, Azmi S. Post-Transplantation Diabetes Mellitus, Ther Diabetes Ther. 2020 Apr; 11(4): 779-80

## Trasplante Renal en la Enfermedad de Fabry. Una Historia de Idas y Vueltas

Politei, J. <sup>(1)</sup>; Di Pientranonio, S. <sup>(2)</sup>

(1) **Fundación para el estudio de las enfermedades neurometabólicas. Laboratorio de Neuroquímica Dr. Nestor Chamoles. Buenos Aires, Argentina.**

(2) **Servicio de nefrología y trasplante renal. Hospital El Cruce, Buenos Aires, Argentina.**

### RESUMEN:

La enfermedad de Fabry es una patología por depósito lisosomal causada por mutaciones en el gen GLA que resulta en la deficiencia de alfa galactosidasa A. Dentro de las complicaciones tardías más comunes se encuentra la insuficiencia renal terminal. Durante la década del 60, el trasplante renal en los pacientes con enfermedad de Fabry generó expectativas por la posibilidad de brindar una fuente exógena de alfa galactosidasa A, pero posteriores estudios confirmaron que no era posible sustituir la enzima en forma sistémica por medio de esta técnica. Pocos años después el trasplante renal fue desaconsejado en la enfermedad de Fabry debido a la poca supervivencia del injerto y de los pacientes. Posteriores análisis de los registros Europeos y Americano confirmaron que el trasplante renal debe ser indicado en los pacientes con enfermedad de Fabry, más aun ahora con la posibilidad de la terapia de reemplazo enzimático que permite proteger al sistema cardiovascular y nervioso del daño progresivo por acúmulo lisosomal.

**Palabras Clave:** enfermedad de Fabry, trasplante renal, terapia de reemplazo enzimático

### ABSTRACT

*Fabry disease is a lysosomal storage disorder caused by mutations in the GLA gene that results in alpha galactosidase A deficiency. One of the most common late complications is end stage renal disease. During the 1960s, kidney transplantation in patients with Fabry disease raised expectations for the possibility of providing an exogenous source of alpha galactosidase A, but subsequent studies confirmed that it was not possible to replace the enzyme systematically using this technique. Few years later, kidney transplant was discouraged in Fabry disease due to poor graft and patient survival. Further analysis of the European and American registries confirmed that kidney transplantation should be prescribed in patients with Fabry disease, even more so now with the possibility of enzyme replacement therapy that protects the cardiovascular and nervous system from progressive damage by lysosomal accumulation.*

**Fabry disease, kidney transplantation, enzyme replacement therapy**

Conflicto de intereses:

Los autores expresan no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:

Juan Politei  
[jpolitei@hotmail.com](mailto:jpolitei@hotmail.com)

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad por depósito lisosomal causada por mutaciones en el gen GLA que resulta en la deficiencia o ausencia de la enzima alfa-galactosidasa A (a Gal-A) lisosomal.<sup>[1]</sup> Se comporta como una enfermedad crónica, multisistémica y progresiva que deteriora la calidad de vida y reduce significativamente la supervivencia del paciente. Se caracteriza por el depósito de glicolípidos, principalmente globotriaosilceramida (G3) y globotriaosilfosfingosina (lyso-G3), en diferentes tejidos y órganos, como endotelio vascular, nervios periféricos, piel, aparato digestivo, córnea y con mayor severidad en el sistema nervioso periférico, corazón y riñones<sup>[2]</sup>. Se han descrito dos formas clínicas o fenotipos de la enfermedad: la forma clásica o severa y la forma de inicio en la edad adulta, también llamada variante no clásica o de inicio tardío, donde el daño se manifiesta principalmente en tejido renal o cardíaco con complicaciones cerebrovasculares secundarias.<sup>[2]</sup> La prevalencia de la forma clásica de la EF oscila entre 1/8454 y 1/117,000 nacimientos vivos masculinos.<sup>[3]</sup> Distintas estrategias se han utilizado para elevar la tasa diagnóstica, como por ejemplo la búsqueda de pacientes en lo que se considera población de riesgo. Se consideran poblaciones de riesgo a los pacientes tratados con terapia de reemplazo renal (unidades de diálisis), pacientes jóvenes que han sufrido un accidente cerebrovascular isquémico o que presenten una miocardiopatía hipertrófica.<sup>[4]</sup> En unidades de diálisis los nuevos estudios de pesquisa diagnóstica muestran que el 0.24% de los pacientes hombres y el 0.06% de las mujeres son pacientes con EF<sup>[5,6]</sup>. Esta diferencia entre hombres (hemigotas) y mujeres (heterogotas) se explica por el carácter ligado al X de la enfermedad. Las mujeres, consideradas antiguamente sólo como portadoras, también pueden verse afectadas y en algunas ocasiones pueden presentar formas floridas de la enfermedad como consecuencia de la inactivación no aleatoria del cromosoma X sano, aunque los síntomas propios de la enfermedad pueden ser leves o estar algunas veces ausentes.<sup>[7]</sup>

Otra forma de diagnóstico temprano es por medio de la pesquisa neonatal. Los resultados reportados actualmente por pesquisa neonatal demostraron una prevalencia inusualmente alta de la enfermedad, tan alta como 1 en 3100 recién nacidos en Italia, 1 en 1500 en Taiwán<sup>[8]</sup> y 1 en 6212 en Japón<sup>[9]</sup>. La mayoría de las formas reportadas se asocian a la forma tardía de la enfermedad.

En relación al tratamiento, en Argentina se encuentran disponibles dos formulaciones de terapia de reemplazo enzimático (TRE) para la enfermedad de Fabry: agalsidasa alfa (Replagal®) y agalsidasa beta (Fabrazyme®). La agalsidasa alfa fue aprobada en varios países con una dosis de 0.2 mg/kg cada

14 días. A la fecha no ha recibido aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos.

La agalsidasa beta ha sido aprobada en todos los países (incluyendo Estados Unidos) con una dosis de 1mg/kg cada 14 días. Ambas formulaciones corresponden a alfa galactosidasa recombinante humana. Finalmente en 2019 se aprobó en Argentina el uso de una chaperona farmacológica, migalastat (Galafold®) que se utiliza en forma oral siendo sólo utilizada en pacientes con mutaciones respondedoras.

Se considera a una mutación respondedora cuando el migalastat puede incrementar la actividad enzimática residual por encima de un umbral predeterminado.<sup>[10-12]</sup>

### El trasplante de órganos como posible fuente de reemplazo enzimático

A principios de la década de 1970, la EF se conocía como un defecto innato del catabolismo de los glicosfingolípidos, causando depósito patológico G3 principalmente en las células musculares lisas en la pared vascular, asociada a una disminución de los niveles plasmáticos de a Gal-A.

En 1972, Philippart y col. reportaron un hombre de 38 años con EF, que recibió un trasplante de riñón de donante cadavérico.<sup>[13]</sup> Después de la cirugía, los niveles plasmáticos de a Gal-A, que no se pudieron rastrear antes del trasplante, aumentaron del 5% a 20%, con una mejora de algunos parámetros clínicos (reducción de la fatigabilidad, completa resolución en términos de calambres y dolor). Si bien la mejoría de los síntomas descritos podía ser el resultado de la reversión del síndrome urémico, ésta evidencia dio origen a la idea de que el trasplante de riñón, además de su papel en el reemplazo óptimo de la función renal, también podría representar una estrategia efectiva de sustitución enzimática. Para demostrar esta hipótesis, Clarke y col. realizaron dosajes de galactosil glucosilceramida (CTH) y su precursor, N-acetilgalactosil glucosilceramida (CAH), en muestras de sangre y orina de pacientes trasplantados.<sup>[14]</sup> Las concentraciones de CTH y CAH disminuyeron respectivamente después del trasplante de riñón (CTH de 0,76 a 0,48 Umol por 100 mL, y CAH de 0,23 a 0,07 Umol por 100 mL). Estos resultados sugieren que los niveles de glicolípidos cambian después del trasplante como resultado de la disminución de la formación de la tasa de lípidos y no por el aumento del catabolismo del sustrato acumulado, ya que la concomitante reducción del precursor CAH no debería modificarse (nunca debió estar elevada). Finalmente, estos datos no respaldan el concepto de que un trasplante de riñón podría actuar como una terapia de reemplazo enzimático.

En 1985 Kramer, describe un paciente hombre con EF clásica de 47 años que presentaba signos de disfunción cardíaca, 11 años después de un exitoso trasplante renal. El paciente

persistía con un trasplante funcional y normotenso, pero los signos clínicos asociados a la hipertrofia cardíaca progresaron, por lo que se realizó biopsia endomiocárdica, que confirmó que la única causa de la cardiopatía era la EF. Los autores revisaron 11 casos previos de trasplante renal en EF y concluyen que si bien el trasplante era una estrategia útil para el tratamiento desde el aspecto renal, no mostraba mejoría funcional en los distintos órganos afectados por la enfermedad.<sup>[15]</sup>

Se han reportado otros intentos de reemplazo enzimático por vía de trasplante de órganos. En 1979 Touraine y col. describieron dos pacientes con EF y compromiso renal mínimo, tratados con trasplante de células hepáticas fetales<sup>[16]</sup> Los autores encontraron una mejoría sintomática sin modificación del nivel de a Gal-A. Recientemente, Likhitsup describió una mujer de 52 años con cirrosis alcohólica e insuficiencia renal secundaria a EF, documentada en la biopsia renal, quien recibió un trasplante combinado de hígado y riñón.<sup>[17]</sup> Cuatro semanas después del trasplante, el nivel de a Gal-A se normalizó en forma transitoria. Los autores sugirieron que la normalización temporal de a Gal-A después del trasplante combinado probablemente se relacionó con una liberación de la enzima desde el hígado donado, aunque finalmente la paciente fue tratada con TRE.

### Evolución post trasplante renal: evidencia de resultados de supervivencia nivel del injerto y del paciente

Desde 1967, cuando se realizó el primer trasplante de riñón en un paciente con EF, varias preocupaciones se han planteado sobre este enfoque, debido a la alta tasa de complicaciones infecciosas y precoz fracaso de trasplante. Varios artículos fueron publicados en los años siguientes sobre este tema.

En 1975, un informe del ASC/NIH (Colegio Americano de Cirujanos y los Institutos Nacionales de salud) basado en el registro de trasplante renal estudió el papel del trasplante renal en distintas enfermedades congénitas y metabólicas como síndrome de Alport, amiloidosis, cistinosis, diabetes mellitus, EF, nefritis familiar, gota, enfermedad poliquística y oxalosis.<sup>[18]</sup>

Los resultados destacaron buenos resultados para la función renal post-trasplante en la mayoría de los trastornos, con la excepción de EF y oxalosis. Para la EF, la supervivencia del injerto después de un año fue del 33% (sólo tres pacientes de nueve trasplantados tenían riñones funcionales). Más tarde, en 1981, una revisión de Maizel y col. reportó la experiencia a 10 años en pacientes con EF y trasplante renal, informando una tasa de supervivencia del paciente de 26% a los 5 años, y una alta incidencia de muerte por sepsis (4/8)<sup>[19]</sup>. Estos reportes no describían la presencia de otras

enfermedades concomitantes (diabetes o hipertensión arterial), ni la metodología diagnóstica, pudiendo haber incluido casos con polimorfismos genéticos (variantes benignas) que no resultan en EF.

Estos resultados llevaron a desaconsejar los trasplantes renales en los pacientes con EF inicialmente. Diez años después se presentaron datos prometedores en relación a la supervivencia del injerto y de los pacientes en base al análisis del registro Europeo y Americano. La Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes/Registro de la Asociación Renal Europea, reportó 33 pacientes con EF trasplantados renales como parte de un estudio observacional a 3 años con una supervivencia del injerto comparable a otras enfermedades renales: 72% (injerto 24/33) frente a 69% (injerto 22/33).

Al mismo tiempo la tasa de supervivencia después del trasplante renal en EF fue comparable a la del grupo de menores de 55 años con otras nefropatías, 84% (27 pacientes) frente a 87% (28 pacientes) respectivamente<sup>[20]</sup>. Un estudio de cohorte en 93 pacientes, de 1988 a 1998, según el Registro del Sistema de Datos Renales de EE. UU., informó una supervivencia del injerto a 1 y 5 años del 91% (83/93 injerto) y 76% (70/93 injerto), respectivamente, y una supervivencia del paciente a 5 años del 83% (77 pacientes), sin diferencias significativas de la población de control.<sup>[21]</sup>

Finalmente, un estudio retrospectivo de Inderbitzin y col. destinado a evaluar los resultados del trasplante renal en 10 pacientes con insuficiencia renal terminal secundaria a EF (edad media: 36 años), mostró una tasa de supervivencia del injerto del 90% a los 5 años (9/10 injerto), y 66% a los 10 años (6/10 injerto), con una tasa de supervivencia del paciente del 100% a los 5 años (10/10 pacientes) y 76% a los 10 años (7/10 pacientes).<sup>[22]</sup>

En relación a resultados a muy largo plazo, el estudio de cohorte retrospectivo, publicado en 2018 por Ersözlü y col. incluyó el seguimiento de la función de los injertos renales hasta 25 años post-trasplante.<sup>[23]</sup> Se enrolaron un total de 17 pacientes con EF, receptores de trasplante renal; 11 de donantes fallecidos, 6 de donantes vivos. Los autores informaron una tasa de supervivencia del injerto a 10 y 25 años de 92% (15 pacientes) y 22% (4 pacientes), respectivamente, y una supervivencia de los pacientes a 10 y 25 años del 100% (17 pacientes) y del 25% (4 pacientes), respectivamente.

## CONCLUSIONES

El análisis de los resultados del trasplante renal en pacientes con EF, definidos en relación a la tasa de supervivencia del injerto y del paciente, son similares a los reportados en pacientes trasplantados por otras nefropatías. Por lo tanto, hoy en día el trasplante renal representa una opción terapéutica indiscutible para el tratamiento de la nefropatía de

Fabry. Al mismo tiempo, la posibilidad de un tratamiento específico como la TRE o el migalstat justifican aún más la rápida indicación del trasplante renal, debido a los resultados positivos demostrados con estas nuevas terapias en relación a la funcionalidad renal y la posible prevención de nuevos eventos cardíaco y cerebrovasculares.

## BIBLIOGRAFÍA

[1].- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease (2001). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: MacGraw-Hill: 3733-3774.

[2].- Germain DP (2010) Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 5:30.

[3].- Doris Klingelhöfer, Markus Braun, Rebekka K Seeger-Zybok, David Quarcoo, Dörthe Brüggmann, David A Groneberg. Global Research on Fabry's Disease: Demands for a Rare Disease. Mol Genet Genomic Med 2020 Feb 7;e1163. doi: 10.1002/mgg3.1163

[4].- Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet. 2018 Apr;55(4):261-268

[5].- Capuano I, Garofalo C, Buonanno P, Pinelli M, Di Risi T, Feriozzi S, Riccio E, Pisani A. Identifying Fabry patients in dialysis population: prevalence of GLA mutations by renal clinic screening, 1995-2019. J Nephrol. 2020 Jun;33(3):569-581

[6].- Frabasil J, Durand C, Sokn S, Gaggioli D, Carozza P, Carabaja R, Politei J, Schenone AB. Prevalence of Fabry disease in male dialysis patients: Argentinean screening study. JIMD Rep. 2019 May 2;48(1):45-52

[7].- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al (2016) X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. Clin Genet. 89(1):44-54

[8].- Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolsky R, Huang AC, Yeh HY, Chao MC, Lin SJ, Kitagawa T, Desnick RJ, Hsu LW. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). Hum Mutat. 2009 Oct;30(10):1397-405

[9].- Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Mastumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K. Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan. Mol Genet Metab Rep. 2020 Jan 11;22:100562

[10].- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2743-9.

[11].- Eng CM, Gurrón N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001; 345: 9-16.

[12].- Markham A. Migalstat: First Global Approval. Drugs. 2016 Jul;76(11):1147-52

[13].- Philippart, M.; Franklin, S.S.; Gordon, A. Reversal of an inborn sphingolipidosis (Fabry's disease) by kidney transplantation. Ann.

Intern. Med. 1972, 77, 195-200.

[14].- Clarke, J.T.; Guttman, R.D.; Wolfe, L.S.; Beaudoin, J.G.; Morehouse, D.D. Enzyme replacement therapy by renal allotransplantation in Fabry's disease. N. Engl. J. Med. 1972, 287, 1215-1218.

[15].- W Kramer, J Thormann, K Mueller, H Frenzel. Progressive Cardiac Involvement by Fabry's Disease Despite Successful Renal Allograft Transplantation. Int J Cardiol 1985 Jan;7(1):72-5.

[16].-

[17].- Touraine, J.L.; Malik, M.C.; Perrot, H.; Maire, I.; Revillard, J.P.; Gross-hans, E.; Traeger, J. Fabry's disease: Two patients improved by fetal liver cells (author's transl). Nouv. Presse Med. 1979, 8, 1499-1503.

[18].- Likhitsup, A.; Helzberg, J.H.; Alba, L.M.; Larkin, M.K.; Cummings, L.; Is-land, E.R.; Lustig, R.M.; Forster, J. Persistent Alpha-galactosidase A Deficiency After Simultaneous Liver-kidney Transplantation in a Patient with Fabry Disease. Transplantation 2018, 102, e361.

[19].- Barnes, B.A.; Bergan, J.J. Advisory Committee to the Renal Transplant Registry. Renal transplantation in Congenital and Metabolic Diseases A re-report from the ASC/NIH Renal Transplant Registry. JAMA 1975, 232,148-153.

[20].- Maizel, S.E.; Simmons, R.L.; Kjellstrand, C.; Fryd, D.S. Ten-year experience in renal transplantation for Fabry's disease. Transplant. Proc. 1981, 13 Pt 1, 57-59.

[21].- Tsakiris, D.; Simpson, H.K.; Jones, E.H.; Briggs, J.D.; Elinder, C.G.; Mendel, S.; Piccoli, G.; dos Santos, J.P.; Tognoni, G.; Vanrenterghem, Y.; et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. Nephrol. Dial. Transplant. 1996, 11 (Suppl. S7), 4-20.

[22].- Ojo, A.; Meier-Kriesche, H.U.; Friedman, G.; Hanson, J.; Cibrik, D.; Leichtman, A.; Kaplan, B. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. Transplantation 2000, 69, 2337-2339.

[23].- Inderbitzin, D.; Avital, I.; Largiadèr, F.; Vogt, B.; Candinas, D. Kidney transplantation improves survival and is indicated in Fabry's disease. Transplant. Proc. 2005, 37, 4211-4214

[24].- Ersözlü, S.; Desnick, R.J.; Huynh-Do, U.; Cnaan-Kühl, S.; Barbey, F.; Genitsch, V.; Mueller, T.F.; Cheatham, M.; Flammer, A.J.; Schaub, S.; et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease. Transplantation 2018, 102, 1924-1933.

# COVID 19: Experiencia de Trasplante de Órgano Sólido en el Mundo

Smud A. <sup>(1)</sup>; Temporiti E. <sup>(1)</sup>; Giorgio P. <sup>(1)</sup>; Salgueira C. <sup>(1)</sup>; Pujato N. <sup>(1)</sup>; Gago R. <sup>(1)</sup>; Martínez M. <sup>(1)</sup>; Andino S. <sup>(1)</sup>; Barcan L. <sup>(1)</sup>

(1) Comisión de Infecciones en órgano sólido SAT - SADI

## RESUMEN:

En diciembre de 2019 se identificó un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 en la ciudad de Wuhan, China. La Organización Mundial de la Salud ha declarado la nueva infección por coronavirus como una pandemia a partir del 11 de marzo 2020. Se realizó una revisión bibliográfica de la evolución del COVID 19 en los pacientes trasplantados. Los pacientes trasplantados tienen una presentación clínica similar pero en ellos es más frecuente la ausencia de fiebre y la presentación con formas atípicas, principalmente los síntomas gastrointestinales que pueden encontrarse hasta en un 25% de los casos. La mortalidad global fue de un 19%, siendo los factores de riesgo los mismos que los descriptos para la población no trasplantada, en algunos trabajos se describe la infección en un periodo post trasplante temprano, la adquisición intrahospitalaria y el ser trasplante de pulmón como factores asociados para mayor mortalidad. Se recomienda la interrupción de micofenolato, azatioprina y mTORi.

El tacrolimus y la ciclosporina podrían tener un efecto antiviral pero los niveles deben ser minimizados ante una infección activa severa. Se recomienda el primer hisopado de control a los 21 días del inicio de los síntomas y el alta epidemiológica se debe otorgar con una PCR negativa. No hay ensayos controlados aleatorios de terapia específica. El uso de agentes adyuvantes o antivirales debe considerarse junto con la práctica de cada centro o como parte de ensayos clínicos.

**Palabras Clave:** COVID19, Trasplante órgano sólido

## ABSTRACT

*In December 2019, a new coronavirus SARS-CoV-2 was identified in Wuhan, China. The World Health Organization (WHO) has declared the new coronavirus like a pandemic infection in March 11, 2020. This literature review was conducted focused on the evolution of COVID 19 in transplant patients. These patients have a similar clinical presentation but in them the absence of fever and atypical forms in this presentation are more frequently, mainly and gastrointestinal symptoms that can be found in up to 25% of cases. Overall mortality was 19%, with the risk factors being the same as those described for the non-transplant population. Some studies describe report infection in the early post-transplantation period, intrahospital in-hospital acquisition and lung transplantation as associated factors for higher mortality. The discontinuation withdraw of mycophenolate, azathioprine and mTORi is recom-*

Conflicto de intereses:

Los autores expresan no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:

Dra. Astrid Smud  
astrid.smud@hospitalitaliano.org

*ded. Tacrolimus and cyclosporine may have an antiviral effect but levels should be minimized in severe active infection. The first control swab is recommended 21 days after the onset of symptoms and the epidemiological discharge should be given with a negative PCR. There are no randomized controlled trials of specific therapy. The use of adjuvant or antiviral agents should be considered in conjunction with each center's practice or as part of clinical trials.*

**Keywords:** COVID19, Solid organ transplantation

Los Coronavirus pertenecen a una familia de virus que causa, generalmente, una enfermedad respiratoria leve, similar a un resfrío. Sin embargo, en el pasado, dos tipos de Coronavirus han emergido como causa de enfermedad respiratoria grave en humanos: el SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) y el MERS (Middle East Respiratory Syndrome).<sup>[1]</sup>

El 31 diciembre del 2019 las autoridades de la Ciudad de Wuhan, en China, reportaron 27 casos de neumonía grave de causa desconocida. La mayoría de los pacientes se relacionaban con un mercado de productos marinos y otros animales. A partir de estos casos, se identificó un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2. Desde entonces los casos se han propagado alrededor del mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado la nueva infección por coronavirus como una pandemia a partir del 11 de marzo 2020.<sup>[1]</sup>

Se estima que el 80% de los casos son leves, 20% necesitarán algún tipo de soporte médico de los cuales 5% tendrán un cuadro severo. Cuando comenzó la epidemia en China se describieron, como factores de riesgo para una evolución más desfavorable, la edad avanzada, la presencia de factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión o diabetes, la presencia de insuficiencia renal crónica, patologías pulmonares preexistentes como el EPOC o asma, la obesidad mórbida y, por último, como un genérico, se incluyeron al grupo de personas inmunocomprometidas pero con pocos datos específicos relacionados con el trasplante.<sup>[1, 2, 3, 4]</sup>

El primer reporte que proporciona datos en pacientes trasplantados es una cohorte retrospectiva<sup>[5]</sup> proveniente de la ciudad de Whuan, lugar de inicio del brote. Es un estudio unicéntrico que describe 87 pacientes con antecedentes de trasplante cardíaco en seguimiento (edad media 51 años, 72% masculinos), sólo 4 pacientes presentaron síntomas (3 cuadros leves y uno presentó neumonía) todos con PCR COVID-19 negativos. Posteriormente se publica-

ron dos reportes de casos. El primero un cluster familiar<sup>[6]</sup> entre los cuales había un paciente masculino de 49 años, trasplantado renal, 7 años previos, el cual evolucionó con neumonía bilateral y se recuperó sin secuelas y una segunda publicación<sup>[7]</sup> que describe la evolución de 5 pacientes trasplantados renales (mediana de edad 45 años) todos los pacientes presentaron síntomas clásicos (fiebre, odinofagia y tos), uno solo presentó disnea, y todos tuvieron buena evolución clínica.

Luego la epidemia traspaso las fronteras de China y el primer reporte fuera de este país proviene de Irán con un total de 15 pacientes trasplantados (14 hepáticos, 1 renal, 14/15 de sexo masculino). En esta serie de casos se describen, por primera vez, la ausencia de fiebre como forma de presentación (presente en 12/14 pacientes) y disnea desde fases tempranas de la enfermedad (6/14 pacientes); la misma relacionada con mayor gravedad del cuadro.

A todos los pacientes se le realizó una tomografía de tórax y, excepto uno, presentaban infiltrados bilaterales, aún los casos leves de manejo ambulatorio. La mortalidad fue del 20%, en todos por SDRA y, un dato de relevancia, es que la mortalidad se presentó en aquellos pacientes que adquirieron la infección en el período post trasplante inmediato. Uno de los países Europeos que más sufrió el impacto de la infección por COVID 19 fue España. De sus múltiples publicaciones podemos destacar un estudio unicéntrico<sup>[8]</sup> de 26 trasplantes renales, con una edad promedio de 61 años, 46% del sexo masculino que valida la ausencia de fiebre como forma de presentación (presente en el 55% de los casos) y, además, describe como forma de presentación atípica síntomas gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos) hasta en un 28% de los casos. Los pacientes con enfermedad leve tuvieron seguimiento domiciliario. Los factores de riesgo para una mayor mortalidad fueron iguales a los de la población general: edad avanzada, formas de presentación con disnea y desaturación, alto score de severidad de neumonía, presencia de SDRA y ausencia de anticoagulación profiláctica.

Los pacientes afectados no presentaron rechazo del injerto. Un dato de importancia que describen en esta cohorte de pacientes es el impacto real en la población trasplantada. Sobre un total de 2500 pacientes en seguimiento, sólo 81 (3,2%) presentaron síntomas compatibles con COVID-19. Se internaron por neumonía 51 pacientes (2%) de los cuales 44 tenían una prueba positiva para COVID-19. La mortalidad de los pacientes positivos fue del 21%; pero, si tomamos la cohorte de trasplantes renales, sólo fallecieron 11 pacientes (0,4%) del total de trasplantados en seguimiento. Sánchez-Álvarez<sup>[9]</sup> describe la infección por COVID-19 en pacientes con trasplante renal o falla renal terminal (en he-

modiálisis o diálisis peritoneal) con datos de un estudio multicéntrico, realizado en 103 centros de España; el mayor número de pacientes provenía de Madrid (36%), seguido de Cataluña (18%), Castilla-La Mancha (12%) y Andalucía (9%). Sobre el total de 1572 pacientes enrolados, 558 (35%) fueron trasplantes renales. Los síntomas descriptos fueron similares a otras series (infiltrados pulmonares en el 72%, fiebre en el 76% y síntomas gastrointestinales en el 23% de los pacientes). En los pacientes trasplantados la edad y el desarrollo de neumonía, se asociaban de forma independiente, a la mortalidad. Si consideramos a los 35000 pacientes, en seguimiento, la tasa de infección fue de 1,6%; 122 pacientes fallecieron (22% de los positivos pero 0,35% del total de los pacientes trasplantados en seguimiento).

Si comparamos la mortalidad de los pacientes trasplantados con los pacientes que recibieron otros tratamientos, ésta fue mayor en los pacientes hemodializados (63%) y menor en los de diálisis peritoneal (4%).

El registro de la Organización Nacional de Trasplante (ONT)<sup>[10]</sup> española reportó un total de 802 pacientes afectados por COVID-19. El tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el evento fue de 63 meses (IQR21-138), sólo 16 pacientes (2%) presentaron la infección en el primer mes post trasplante.

En cuanto a la distribución por tipo de trasplante 558 fueron renales, 85 hepáticos, 51 renopancreático, 43 pulmonares, 21 cardíacos y los restantes combinados. Del total de pacientes 608 (76%) requirieron internación, 73 (9%) en unidades de cuidados críticos. Fallecieron 185 (23%) pacientes, muchos de los cuales no tuvieron acceso a una terapia de soporte vital por saturación del sistema sanitario. Los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad fueron la edad avanzada, el SDRA y el trasplante pulmonar.

Un dato importante, a destacar, fue la adquisición hospitalaria de la infección en un 15% de los pacientes. No hubo transmisión de COVID-19 por el donante.

Si tomamos la experiencia de Estados Unidos, uno de los países más golpeados por la epidemia y quienes aportaron muchos datos bibliográficos; podemos destacar un estudio<sup>[11, 12]</sup> de las primeras 3 semanas del brote en Nueva York. Dicho estudio fue realizado en dos centros de esta ciudad; donde reportaron 90 trasplantes con COVID-19, la edad promedio de la población fue de 57 años, el tiempo al trasplante fue de 6,6 años y un 15% de ellos adquirieron la infección dentro del primer año post trasplante. En cuanto al tipo de trasplante 46 eran renales, 17 pulmonares, 13 hepáticos, 9 cardíacos y 5 doble órgano. En cuanto a la gravedad 30% fueron severos, 46% moderados y 24% leves.

Los factores de riesgo de los cuadros más severos fueron la edad mayor o igual a 60 años (p 0,001), hipertensión (p 0,47),

presencia de cáncer activo (p 0,01), presentación clínica con disnea (p 0,01) y la ausencia de fiebre (63 pacientes presentaron fiebre, 79% casos leves o moderados y 48% graves p 0,01). Otros datos demográficos como el sexo, la raza, el tipo de trasplante y tiempo transcurrido desde el trasplante no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Un 4% de los pacientes adquirieron la infección en forma intrahospitalaria, estos pacientes también tenían un riesgo incrementado de progresión a enfermedad severa. No hubo diferencias, en cuanto a la clínica, ya descrita en otras publicaciones. En un 8% de los casos la primera PCR para COVID-19 fue negativa obteniendo el diagnóstico luego de repetir la misma. El tiempo promedio de internación fue de 20 días.

Como conclusión de todos estos reportes los síntomas clásicos de la enfermedad no estuvieron presentes en todos los pacientes; la fiebre sólo en el 63% de los casos y los síntomas gastrointestinales en el 25% de los pacientes.

Recordemos que los pacientes trasplantados pueden tener síntomas atípicos por lo cual debemos estar alertas a formas de presentación que no están incluidas en la definición clásica.

Considerar el diagnóstico en<sup>[13]</sup>:

1. Pacientes que cumplan los criterios de casos sospechoso clásico.<sup>[14]</sup>
2. Todo paciente trasplantado de órgano sólido que presente fiebre o uno o más de los siguientes síntomas: tos, odinofagia, dificultad respiratoria, anosmia, y/o disgeusia.
3. Cuadro febril sin otro foco claro.
4. Síntomas digestivos (vómitos o diarrea) sin causa clara.

El personal que evalúa a los pacientes trasplantados con sospecha de COVID-19 debe seguir las pautas recomendadas sobre el uso de equipos de protección personal (EPP). Se deben excluir otras causas que puedan producir síntomas similares en esta población (enfermedad por CMV, neumonía por Pneumocystis jirovecii, influenza, sepsis, por ejemplo urinario en el caso de trasplantes renales entre otros diagnósticos). Recordar que un resultado de hisopado nasofaríngeo negativo en pacientes con alta sospecha clínica, requiere otra toma de muestra por la posibilidad de falsos negativos (varía según el kit comercial utilizado, poco tiempo entre inicio de síntomas y la correcta toma de muestra).

Otro dato importante en esta población es el manejo de la inmunosupresión. Cada paciente debe considerarse individualmente con respecto al riesgo de reducción de la dosis de inmunosupresión. La experiencia de los centros internacionales<sup>[15, 16, 17, 18]</sup> sugiere la interrupción de micofenolato,

azatioprina y mTORi. Estudios experimentales<sup>[19]</sup> sugieren que el coronavirus puede requerir vías de inmunoflina intactas lo que puede proporcionar un efecto beneficioso del Tacrolimus y Ciclosporina para inhibir la replicación de coronavirus, por lo cual, estas drogas pueden ser el tratamiento de elección para continuar el tratamiento inmunosupresor, pero los niveles deben ser minimizados ante una infección activa severa. Considerar el reinicio de la inmunosupresión a partir del día 7-14 después del inicio de los síntomas si el paciente se encuentra asintomático.

Los pacientes trasplantados tiene excreción viral más prolongada por tratarse de pacientes inmunodeprimidos, por lo cual el alta definitiva (no institucional) puede ser más tardía.

Se recomienda el primer hisopado de control a los 21 días del inicio de los síntomas y el alta epidemiológica se debe otorgar con una PCR negativa.<sup>[20]</sup>

Al momento, no hay ensayos controlados aleatorios<sup>[21]</sup> de terapia específica para COVID-19 que muestren beneficio más allá de la atención y del tratamiento de sostén. El uso de agentes adyuvantes o antivirales debe considerarse junto con la práctica de cada centro o como parte de ensayos clínicos.

## BIBLIOGRAFIA

[1].-<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>

[2].- Brandon M Henry, Jens Vikse Clinical Characteristics of Covid-19 in China N Engl J Med . 2020 May 7;382(19):1860-1861.

[3].- Yan Deng , Wei Liu , Kui Liu Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study Chin Med J (Engl) 2020 Jun 5;133(11):1261-1267.

[4].- Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, et al Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. Am J Transplant. 2020 Jul;20(7):1768-1772.

[5].- Zong-Li Ren , Rui Hu , Zhi-Wei Wang, et al Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report J Heart Lung Transplant 2020 May;39(5):412-417.

[6].- Song Chen, Qin Yin, Hui Shi, et al A familial cluster, including a kidney transplant recipient, of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Am J Transplant 2020 Jul;20(7):1869-1874.

[7].- Hui Zhang, Yan Chen, Quan Yuan, et al Identification of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019 Eur Urol 2020 Jun;77(6):742-747.

[8].- Mario Fernández-Ruiz 1, Amado Andrés 2, Carmelo Loinaz COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain Am J Transplant . 2020 Jul;20(7):1849-1858.

[9].- J Emilio Sánchez-Álvarez , Miguel Pérez Fontán , Carlos Jiménez Martín, et al SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement

therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (SEN) Nefrología May-Jun 2020;40(3):272-278.

[10].- <http://www.ont.es/infesp/Paginas/COVID-19.aspx>

[11].- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter Am J Transplant 2020 Jul;20(7):1800-1808.

[12].- Columbia University Kidney Transplant Program Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York J Am Soc Nephrol 2020 Jun;31(6):1150-1156.

[13].- <https://www.sadi.org.ar/novedades/item/955-recomendaciones-por-el-nuevo-coronavirus-en-paciente-con-trasplante-de-organos-solido>

[14].- <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>

[15].- Elisabetta Bussalino, , Andrea De Maria, , Rodolfo Russo, et al Immunosuppressive therapy maintenance in a kidney transplant recipient SARS-CoV-2 pneumonia: a case report. Am J Transplant . 2020 Jul;20(7):1922-1924.

[16].- James M Neuberger, Wolf O Bechstein, Dirk R J Kuypers Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group Transplantation 2017 Apr;101(4S Suppl 2):S1-S56.

[17].- Zhong Z, Zhang Q, Xia H et al Clinical characteristics and immunosuppressant management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients Am J Transplant 2020 Jul;20(7):1916-1921.

[18].- Chaudhry ZS, Williams JD, Vahia A, et al Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: A Case-Control Study Am J Transplant 2020 Jul 12.

[19].- Romanelli Antonio, Mascolo Silvia, Immunosuppression drug-related and clinical manifestation of Coronavirus disease 2019: a therapeutic hypothesis Am J Transplant 2020 Jul;20(7):1947-1948.

[20].- <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/alta>.

[21].- <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>.

## Reglamento de publicaciones

La **REVISTA ARGENTINA DE TRASPLANTES** es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Trasplantes. Se edita desde el año 2009, de forma cuatrimestral y está indexada en Latindex. La Revista publica artículos en español e inglés de medicina clínica o experimental relacionados a la trasplantología en todas las especialidades.

La Revista publica en sus secciones: Artículos originales, revisiones, editoriales, comunicaciones breves, casuísticas, artículos especiales, cartas al editor, comentarios bibliográficos, guías de tratamiento, reuniones de consenso y notas Técnicas, imágenes en Trasplantología, educación médica continua y otros temas de interés.

Los artículos a publicar deberán ser originales o inéditos, aunque también podrán ser aceptados aquellos que hubieran sido comunicados en sociedades científicas o publicados como resúmenes, en cuyo caso corresponderá mencionarlo. en sus indicaciones para la preparación de manuscritos, la revista se ha adecuado a los requerimientos definidos por la international Committee of medical Journal editor (iCmJe) en su versión más reciente (Ann intern med 1997; 126: 36-47) y a su actualización del mayo de 2000 disponible en:

<http://icmje.org/>

### Proceso de revisión

La **Revista Argentina de Trasplantes** es una revista científica con arbitraje. Los artículos originales, artículos especiales, comunicaciones breves, casuísticas y otros que los editores consideren pertinentes, serán examinados por el Comité editorial y por al menos dos revisores externos.

La identidad de los revisores es confidencial.

Luego de esa revisión, la Secretaría editorial informará el dictamen (aceptación, aceptación con correcciones, no aceptación) al autor responsable del manuscrito.

La Dirección editorial se reserva el derecho de rechazar manuscritos que por razones técnicas o científicas no se ajusten al reglamento, o en el caso que no posean el nivel de calidad mínimo exigible acorde con la publicación. El Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación, siempre que no afecten los conceptos o

conclusiones del artículo.

Una vez aprobada la publicación del trabajo, la **Revista Argentina de Trasplantes** se reserva los derechos para su reproducción total o parcial, aceptando los autores de antemano esta condición al momento de enviar los trabajos. La reproducción total o parcial del material publicado en la revista estará permitida citando la fuente.

Para incluir material de otras fuentes con derechos de autor, se deberá obtener el correspondiente permiso, y adjuntar copia del mismo al artículo propuesto para publicación.

La responsabilidad de las opiniones vertidas en los trabajos será exclusivamente de los autores y éstas no reflejarán necesariamente el pensamiento del Comité Editorial o de la Sociedad Argentina de Trasplantes.

### Presentación de manuscritos

#### a. Instrucciones generales

Los manuscritos deberán enviarse por correo electrónico a la Secretaría editorial de la revista: [editorial@sat.org.ar](mailto:editorial@sat.org.ar) indicando en el asunto "Solicitud de publicación".

En el cuerpo del mensaje se indicará el nombre del autor principal con los siguientes datos de contacto: institución de trabajo, teléfono, fax y correo electrónico. El autor principal es el responsable por el contenido vertido en el artículo y por todos los autores que figuran en el mismo.

En la primera página del manuscrito se consignarán los siguientes datos:

- Título del trabajo (informativo y conciso);
- Título corto o abreviado (no más de 8 palabras o no más 40 caracteres, incluyendo espacios);
- nombre completo de los autores;
- Unidades o instituciones donde se desempeñan (consignando ciudad y país);
- Sección a la que corresponde el artículo;
- Los autores deberán consignar si existe o no conflicto de intereses

Para los distintos tipos de artículos se utilizará, preferentemente, el idioma castellano. En su defecto, se podrá usar el inglés con un resumen en castellano.

Los trabajos se presentarán en formato .doc o .rtf, en medidas 216 x 279 mm (carta) o 210 x 297 mm (A4), con márgenes de al menos 25 mm y no más de 30 mm, interlineado 1,5, en letra Arial o Times New Roman cuerpo 12, u otra de tamaño similar. Las páginas deberán estar numeradas de forma consecutiva, comenzando por la que lleva el título.

### Resumen

Cada manuscrito se enviará con un resumen, evitando la mención de tablas y figuras. El resumen es independiente del texto del artículo y deberá ser escrito en castellano y en inglés, incluyendo 4 palabras clave, en ambos idiomas.

### Unidades de peso y medida

Se empleará el sistema métrico decimal. Las medidas hematólogicas y de química clínica se harán en los términos del Sistema internacional de Unidades (Si), utilizando puntos para los decimales.

### Abreviaturas, siglas y símbolos

Sólo se emplearán abreviaturas estandarizadas. Se evitará su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se use una abreviatura o sigla, deberá ser precedida por el término completo, a excepción de las unidades de medida estándar.

### Bibliografía

Todas las referencias deberán ser verificadas por los autores sobre la base de los documentos originales, evitando en lo posible las citas representadas por comunicaciones o resúmenes.

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente, según el orden de aparición en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean 6 o menos. Si fueran más, el tercero será seguido de la expresión et al. Los títulos de las revistas serán abreviados según el index medicus (www.nlm.nih.gov). en el texto, las referencias serán identificadas con números arábigos entre corchetes. En el listado de referencias, los artículos en revistas, libros, capítulos de libros y artículos en internet, se presentarán de acuerdo a los siguientes ejemplos.

### Artículos en revistas

Pfeffer mA, Lamas GA, vaughan De, Parisi AF, Braunwald e. effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. n engl J med. 1988;319:(80-86)

### Libros

Fauci AS, Kasper DL, Braunwald e, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. vol 1. 17th ed. new York: mcGraw Hill; 2008.

### Capítulos de libros

Philips DJ, Whisnant P. Hypertension and stroke. In Laragh JH, Brenner Bm (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. T ed, New York: Raven Press, 1995, p 465-78

### Artículos de revistas en internet

Vitoria JC, Bilbao Jr. novedades en enfermedad celíaca. An Pediatr 2013;78(1):1-5 [Consulta 14 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403312003815>

### Tablas y figuras

Tablas y figuras se presentarán al final del manuscrito, en blanco y negro, una por página.

Las tablas se presentarán numeradas con números romanos, según su orden de aparición en el texto. Deberán ser indispensables y comprensibles por sí mismas y poseer un título explicativo de su contenido. Las notas aclaratorias y las abreviaturas irán al pie de cada tabla. No deberán emplearse líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo tres: las que separan el título de la tabla, los encabezamientos del resto y las que indican la terminación de la tabla.

Las figuras (dibujos o fotografías en blanco y negro) se presentarán numeradas con números romanos, según su orden de aparición en el texto. Deberán permitir una reproducción adecuada y poseer un título explicativo de su contenido y una leyenda explicativa al pie.

### Agradecimientos

Se redactarán precediendo a la bibliografía.

Si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros y contribuciones que no lleguen a justificar autoría. En estos casos, los autores serán responsables de contar con el consentimiento escrito de las personas nombradas.

### **b. Instrucciones particulares para la preparación de los manuscritos**

#### Artículos Originales

Son trabajos de investigación con un diseño específico. Tendrán una extensión máxima de 7000 palabras (excluyendo título, resúmenes, bibliografía y tablas y figuras), no más 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas y/o figuras. El manuscrito se dividirá en las siguientes secciones: resumen, introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

El resumen estructurado, ubicado a continuación de la primera página, no deberá exceder las 250 palabras.

En la introducción se presentarán los objetivos del trabajo y se resumirán las bases para el estudio o la observación. No deberá incluir resultados o conclusiones del trabajo.

Materiales y métodos incluirá una descripción de

(a) la selección de los sujetos estudiados y sus características;

(b) los métodos, aparatos y procedimientos; (c) guías o normas éticas seguidas; (d) descripción de métodos estadísticos, con detalles suficientes para poder verificarlos. En los resultados se incluirá una secuencia lógica de la información recolectada durante el trabajo.

En la Discusión se resaltarán aspectos nuevos e importantes del estudio y la comparación con otros trabajos y meta-análisis del tema. no deberán incluirse informaciones que ya figuren en otras secciones del trabajo.

#### Revisiones

Para ser consideradas como tales, las revisiones deben tratar sobre tópicos o temáticas cuya actualización resulte pertinente y deberán fundamentarse con una excelente revisión bibliográfica.

Tendrán una extensión máxima de 6000 palabras (excluyendo título, resúmenes, bibliografía y tablas y/o figuras), no más de 50 referencias bibliográficas y hasta 6 tablas y/o figuras.

El resumen, no deberá exceder las 250 palabras, y no es necesario que sea estructurado. el manuscrito tendrá una organización libre.

#### Editoriales

Tanto los editoriales como las revisiones, serán escritos a solicitud del Comité editor de la revista.

Tendrán una extensión máxima de 1500 palabras (excluyendo título, resúmenes, bibliografía y tablas y/o figuras), no más de 30 referencias bibliográficas y hasta 1 tabla y/o figura.

Los editoriales no incluirán resumen y el manuscrito tendrá una organización libre.

#### Comunicaciones Breves

Corresponden a resultados que, aunque preliminares, justifican una temprana difusión.

Tendrán una extensión máxima de 1500 palabras (excluyendo título, resúmenes, bibliografía y tablas y/o figuras), no más de 15 referencias bibliográficas y hasta 2 tablas y/o figuras el resumen no deberá exceder las 150 palabras. Se prescindirá de la división en secciones; sin embargo, el manuscrito mantendrá la secuencia consignada para los Artículos originales.

#### Casuísticas

Corresponden a casos singulares con nueva información y observaciones y serán considerados no sólo por su rareza u originalidad, sino también por su interés clínico. Tendrán un extensión máxima de 1500 palabras (excluyendo título, resúmenes, bibliografía y tablas y/o figuras), no más de 15 referencias bibliográficas y hasta 2 dos tablas y/o figuras.

El resumen no deberá exceder las 150 palabras y el manuscrito se dividirá en: introducción, Caso Clínico y Discusión.

#### Artículos Especiales

Se trata de monografías, artículos o traducciones que por decisión exclusiva del Comité editorial de la revista, son considerados de gran trascendencia o cuyo avance científico justifique su difusión entre la comunidad médica. Tendrán una extensión máxima de 6000 palabras (excluyendo el título, resúmenes, bibliografía y tablas y/o figuras), no más de 50 referencias bibliográficas y hasta 6 tablas y/o figuras.

El resumen, no deberá exceder las 250 palabras y el manuscrito tendrá organización libre.

#### **Cartas al Editor/ Comité de Redacción:**

Estarán referidas a comentarios de naturaleza editorial, preferentemente vinculados a artículos publicados previamente en la revista.

Tendrán una extensión máxima de 1000 palabras, no más de 6 referencias bibliográficas y 1 tabla y/o figura.

#### **Comentarios Bibliográficos**

Los Comentarios estarán referidos a artículos de la bibliografía internacional cuyo aporte sea significativo, con énfasis en su aplicación clínica. Serán escritos a solicitud del Comité editor de la revista.

Tendrán una extensión máxima de 1500 palabras (excluyendo título, resumen, bibliografía y tablas y figuras), no más de 15 referencias bibliográficas y hasta 1 tabla y/o figura. El texto estará precedido por el resumen del artículo comentado.

#### **Guías de tratamiento, Reuniones de Consenso, Notas técnicas**

Guías, Consensos y notas se orientarán a brindar una actualización del conocimiento de temas específicos, especialmente en aspectos diagnósticos y terapéuticos. En la primera página del manuscrito se deberá especificar: a) el Comité, Grupo de Trabajo o Comisión responsable del documento b) Autores y vínculo con el Comité, Grupo o Subcomisión de cada uno de ellos. El resumen, no deberá exceder las 250 palabras y el manuscrito deberá incluir una introducción con los fundamentos del documento.

#### **Imágenes en Trasplantología**

Presenta imágenes ilustrativas de distintos aspectos vinculados a la trasplantología y la conducta seguida en el caso. Tendrán un máximo de 1500 palabras (excluyendo título, bibliografía y tablas y o figuras), no más de 15 referencias bibliográficas y hasta 2 tablas y/o figuras. No incluirán resumen y el manuscrito se organizará en Caso Clínico y Comentarios.

#### **Números extraordinarios**

Se elaborarán siempre tras la oportuna valoración del Comité Editorial, que determinará su extensión y características y valorará las fuentes de financiación. La preparación

del número monográfico será realizada por uno o varios editores especiales, designados por el Comité Editorial, y que serán los responsables de todo el proceso.

Los números extraordinarios estarán sujetos al proceso de revisión por pares.

La REVISTA ARGENTINA DE TRASPLANTES sigue los lineamientos expuestos por el international Committee of medical Journal editors (CmJe, <http://icmje.org/>) sobre otros aspectos que no estén mencionados en este reglamento y también en lo referido a conflictos de intereses de revisores, autores y editores; a las relaciones con la industria y el apoyo financiero percibido por ella; a la confidencialidad de los manuscritos y a las relaciones entre las revistas médicas y los medios populares de difusión.