

La supervivencia de enfermos con trasplantes renales

Fernando G. Cosio
Professor of Medicine

The Ohio State University
Columbus, OHIO, USA

El discutir la supervivencia de los enfermos con trasplante renal es un tema que tiene gran importancia no sólo para el trasplante renal sino que también tiene interés para todos los que estamos envueltos en el cuidado de enfermos de riñón.

Primero dejadme dirigir directamente la cuestión de la importancia del tema de la supervivencia del enfermo para el éxito del trasplante. El estudio de 2000 enfermos trasplantados en nuestra Universidad (The Ohio State University), demuestra los siguientes resultados: A los diez años del trasplante, aproximadamente el 30% de los enfermos se han muerto y otro 30% han perdido el injerto. Por tanto, aproximadamente la mitad de las pérdidas de injertos renales se deben a la muerte del enfermo. Estos resultados son muy similares a los obtenidos en otros centros de los Estados Unidos y en Europa.

Al principio dije, que también había elegido este tema, para esta conferencia, porque tiene un interés general para todos nosotros. De hecho este ha sido el principio que ha guiado mis estudios en esta área: Así, les propongo que la supervivencia del enfermo con un trasplante renal está condicionada, principalmente, por la historia clínica del enfermo antes del trasplante, incluyendo dos períodos de tiempo: El periodo de insuficiencia renal, esto es, desde el diagnóstico de enfermedad renal hasta el fallo renal crónico, y el periodo de diálisis. Las implicaciones prácticas de este principio son obvias: Si vamos a mejorar la supervivencia del enfermo con un trasplante tenemos que mejorar el cuidado médico del enfermo durante el periodo de insuficiencia renal y durante la diálisis.

El impacto -negativo- de la enfermedad renal crónica en la supervivencia del enfermo es impresionante. Por ejem-

plo, en los Estados Unidos está proyectado que las personas de 20 a 25 años, sin enfermedad renal, vivirán aproximadamente 60 años más. Por el contrario, personas de la misma edad pero con enfermedad renal vivirán aproximadamente nada más que 20 años más. El efecto de la enfermedad renal en la supervivencia de las personas aumenta con la edad siendo todavía mas profunda en personas de mayor edad que en jóvenes.

Los datos de supervivencia a los que me he referido incluyen enfermos con fallo renal crónico tratados con diálisis o con un trasplante. Sin embargo debemos reconocer que la supervivencia de estos dos grupos de enfermos es muy distinta. Así, la mortalidad de los enfermos en diálisis es de 10 a 20 veces más alta que la de los enfermos que reciben un trasplante. Esta diferencia se ha demostrado en enfermos de todas las edades y con enfermedades de cualquier tipo, incluyendo diabetes. Debemos notar que la supervivencia de enfermos en diálisis y la de enfermos de trasplante ha mejorado mucho en los últimos diez años, pero la diferencia entre los dos grupos de pacientes se ha mantenido.

Tenemos que tener un poco de cuidado con la interpretación de las diferencias en la mortalidad de enfermos en diálisis y los trasplantados porque naturalmente, los enfermos más sanos, que viven mas años, son los que reciben trasplantes. Al mismo tiempo un cierto porcentaje de enfermos en diálisis no son trasplantables por motivos clínicos. Debido a esto, es posible que la diferencia entre la supervivencia de estos dos grupos de enfermos se deba a la selección de dos tipos distintos de pacientes. De todas formas cuando comparamos la mortalidad de enfermos que están esperando por un trasplante y los que lo recibieron,

esto es dos grupos de pacientes muy similares, los trasplantados tiene mejor supervivencia.

El exceso de mortalidad del enfermo con enfermedad renal, comparado con la población general, se debe principalmente a la enfermedad de corazón. Por ejemplo, la mortalidad anual por causas cardíacas es de 7 a 8 veces mas alta en enfermos en diálisis (peritoneal o hemodiálisis) que en la población en general. La mortalidad cardíaca de los enfermos de trasplante es mucho más baja que la del enfermo en diálisis pero todavía es el doble que la de las personas sin enfermedad renal. Debemos notar que la mortalidad cardíaca baja mucho cuando el enfermo en diálisis es trasplantado. Esto quiere decir que, en parte, el riesgo cardíaco de los enfermos en diálisis es reversible.

He demostrado antes que la mortalidad del enfermo en diálisis es mas alta que la del enfermo que recibió un trasplante. También debemos notar que hay diferencias significativas en la distribución de otras causas de muerte en los dos grupos de enfermos. Por ejemplo en enfermos jóvenes (de 20 a 44 años), la causa más común de muerte es la enfermedad cardíaca (el 56% de las muertes durante la diálisis y el 37% en trasplantados). También es importante notar que en estos dos grupos de enfermos las infecciones son la segunda causa más común de muerte (16% en diálisis y 18% en trasplantados). Por último, debo notar que la muerte debida a enfermedades malignas es más común en trasplantados (9% de las muertes), que durante la diálisis (2%). Esto último es el resultado del uso de drogas inmunosupresoras.

Creo que después de considerar estos datos es razonable hacerse la siguiente pregunta: ¿Porque tiene el enfermo renal una mortalidad tan alta? Hay varias explicaciones para esto que me gustaría agrupar en tres categorías:

- **Primero**, los enfermos renales tienen una incidencia alta de factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, el 70% de los enfermos que empiezan diálisis tienen hipertrofia ventricular izquierda y más del 70% de receptores de trasplantes tiene hipertensión arterial.
- **Segundo**, el efecto (negativo) de los factores de riesgo cardiovascular está aumentado en los enfermos renales. Por ejemplo, he mencionado antes que el impacto de la edad en la mortalidad de la población es más grande en enfermos renales que en otras personas.

- **Tercero**, los enfermos renales adquieren factores de riesgo rápidamente debido, por lo menos en parte, al tratamiento del fallo renal crónico. Por ejemplo, durante la diálisis la aterosclerosis se desarrolla rápidamente.

Quisiera analizar ahora mas específicamente los factores relacionados con la supervivencia del enfermo de trasplante. Para esta discusión utilizaré los resultados de un estudio que hicimos hace aproximadamente dos años en nuestra Universidad. Es este estudio queríamos saber si había factores antes del trasplante que nos podían decir como iba a ser la supervivencia del enfermo después del trasplante. Reconocerán que estos estudios fueron guiados por la misma teoría que he expresado antes, esto es, la supervivencia del enfermo de trasplante esta condicionada principalmente por la historia clínica antes del trasplante.

Estos estudios (Cosio FG Kidne Int Vol 53, 1998) demostraron que los factores y más importantes relacionados con la supervivencia del enfermo de trasplante incluyen: 1) la edad del enfermo, 2) la presencia de diabetes, 3) el periodo de tiempo en diálisis antes del trasplante, 4) el uso de tabaco y 5) la presencia de enfermedad cardíaca. Estos estudios demostraron por primera vez que hay una relación entre el periodo de tiempo en diálisis y la supervivencia del enfermo de trasplante. Estos estudios también sirvieron para demostrar que el uso del tabaco tiene un efecto desastroso en enfermos renales.

Quisiera considerar primero la relación entre la edad y la supervivencia de enfermos con trasplantes. Si le damos un valor de uno a la mortalidad de pacientes renales de 18 a 29 años, la mortalidad aumenta progresivamente por cada década de manera que es tres veces mas alta en enfermos de 45-54 años y siete veces mas alta en los pacientes de mas de 65 años que en pacientes de 18 a 29 años. Por supuesto que el efecto de la edad en la supervivencia de la población no es un fenómeno único en enfermos renales sino que afecta a todos los seres vivos. Sin embargo, el efecto de la edad en el enfermo renal es mucho más pronunciado que en la población en general.

En estos estudios demostramos por primera vez que el periodo de tiempo en diálisis antes del trasplante tiene un efecto profundo, y negativo, sobre la supervivencia del trasplantado. Esto es, cuanto más tiempo en diálisis antes del trasplante, peor será la supervivencia del paciente después del trasplante. Es importante que notemos que el riesgo ad-

quirido durante la diálisis persiste por años después del trasplante. También debo notar que el aumento en el riesgo se nota al cabo de sólo dos años en diálisis. Así, pacientes que recibieron diálisis por dos años tienen una supervivencia que es significativamente peor que la de enfermos que nunca recibieron diálisis.

Es muy probable que la relación entre el tiempo en diálisis y la supervivencia después del trasplante se deba, en parte, al desarrollo rápido de enfermedad cardíaca durante la diálisis. Por ejemplo, estudios de Foley, Parfrey y otros investigadores Canadienses (*Am J Kidney Dis* 32:1998) demostraron que con el tiempo, el número de enfermos con signos de enfermedad cardíaca aumenta progresivamente durante el tratamiento con la diálisis. De hecho, estos cambios son significativos incluso durante los primeros uno y dos años de diálisis. A parte de este factor, también notamos en nuestros estudios que enfermos que habían recibido diálisis por varios años antes del trasplante también tienen más complicaciones infecciosas, después del trasplante, que enfermos que no han recibido diálisis.

Hemos discutido, hasta ahora, el efecto de la edad y el efecto de la diálisis en la supervivencia del enfermo que ha recibido un trasplante. Consideremos ahora otros dos factores: la diabetes y el tabaco. Debo reconocer que nuestros resultados, en relación con estos factores, me sorprendieron no porque estos factores eran importantes sino porque la magnitud del efecto del tabaco en la supervivencia del enfermo renal es enorme. De hecho, en estos estudios demostramos que la mortalidad del enfermo con diabetes y la mortalidad del enfermo que fuma son similares.

Desde que publicamos estos estudios, otros investigadores han demostrado lo mismo, esto es un efecto significativo, y negativo, de la diálisis y del tabaco en la supervivencia del enfermo trasplantado. Particularmente interesante es un estudio de Bert Kasiske de la Universidad de Minnesota. En este artículo, publicado el mes pasado en el *Journal of the American Society of Nephrology*, Dr. Kasiske demostró que en efecto, en enfermos renales, los fumadores tienen una supervivencia mucho peor que los enfermos que no fuman. Además, Dr. Kasiske demostró que el efecto del tabaco es mucho más pronunciado en enfermos renales que en personas sin enfermedad del riñón. También, como quizá era de esperar, el efecto del tabaco es mayor en enfermos que tienen otros factores de riesgo cardíaco, como en diabéticos y en enfermos de más de 45 años.

Hemos hablado de varios factores que aumentan la mortalidad del enfermo con trasplantes renales. También mencioné al principio de esta charla que la mitad de los injertos renales se pierden debido a la muerte del enfermo. Como podéis imaginar este problema es todavía más pronunciado en enfermos con diabetes, en fumadores y en personas de más de 45 años. En estos grupos de enfermos, más del 60% de los injertos renales que se pierden son debidos a la muerte del enfermo.

He mencionado tres razones que pueden explicar la alta mortalidad de los enfermos renales. En los últimos minutos hemos discutido varios factores específicos que parecen estar relacionados con esta mortalidad. Tratemos de unir esta información. Primero, como he dicho, el enfermo renal tiene una incidencia alta de factores de riesgo cardíaco, como por ejemplo hipertensión, niveles de lípidos altos, y edad avanzada.

Segundo, el impacto de alguno de los factores cardíacos parece estar aumentado en enfermos renales, por ejemplo el efecto de la edad y el efecto del tabaco. Tercero, con la enfermedad renal los enfermos adquieren factores de riesgo únicos. Entre estos, debemos considerar por ejemplo el efecto de la diálisis y de las drogas inmunosupresoras. También en esta categoría debemos considerar y discutir la diabetes, no solo como una enfermedad que tiene una incidencia alta entre enfermos renales sino también como una enfermedad que nuestros enfermos adquieren debido al tratamiento de la enfermedad renal.

En los Estados Unidos aproximadamente el 40% de los enfermos con enfermedad renal crónica son diabéticos y estos enfermos tienen una mortalidad alta. La incidencia de diabetes es más baja en España pero desgraciadamente está aumentando. El desarrollo de diabetes es una complicación seria en enfermos que reciben trasplantes renales. Me gustaría discutir brevemente los resultados de un estudio que presentaré la semana que viene en Toronto, en la reunión anual de la Sociedad Americana de Nefrología. Estos resultados todavía no se han publicado pero el artículo aparecerá en la revista *Kidney International* dentro de pocos meses.

Estos estudios son una continuación de nuestros esfuerzos por investigar las causas y remedios para la alta mortalidad de los pacientes con enfermedad renal. Incluimos en este estudio más de 2000 enfermos, trasplantados en mi Universidad, e investigamos el desarrollo de diabetes. Por

varios años después del trasplante, en enfermos que no eran diabéticos antes del trasplante. Primero, debemos notar que la diabetes, en enfermos trasplantados, se desarrolla en dos periodos de tiempo: 1) durante los seis primeros meses después del trasplante cuando el 6% de los trasplantados desarrollan diabetes. 2) la segunda fase de adquisición de diabetes cubre el resto de la vida del enfermo y del trasplante. Así, el riesgo de desarrollar diabetes nunca se pierde después de recibir un trasplante renal. Como resultado, al cabo de 15, años del trasplante, el 29% de nuestros enfermos han adquirido diabetes. Esto, por supuesto, es una complicación severa y muy preocupante porque el desarrollo de diabetes no solo aumenta el número de complicaciones, particularmente cardiovasculares, en esto enfermos pero también disminuye su supervivencia.

En la segunda fase de estos estudios investigamos los factores que pueden contribuir, o que por lo menos que están asociados, al desarrollo de la diabetes después del trasplante. Este análisis demostró que el riesgo de diabetes aumenta: con la edad, con el peso, con la raza negra, y con el año del trasplante. Más concretamente, comparados con enfermos de menos de 40 años, enfermos de más de 40 años tienen un riesgo de desarrollar diabetes después de un trasplante que es casi tres veces más alto. Así, al cabo de 10 años del trasplante, el 34% y el 12% de los receptores de más o menos de 40 años desarrollaron diabetes, respectivamente. Segundo, el riesgo de desarrollar diabetes aumenta cuanto mayor sea el peso del enfermo, incluso si el enfermo no se puede considerar obeso. Tercero, un hallazgo que no nos esperábamos: El riesgo de desarrollar diabetes es aproximadamente el doble en enfermos trasplantados desde 1995 comparado con pacientes que recibieron su injerto antes de ese año.

El hecho que la incidencia de diabetes es mayor en Americanos de origen africano que en Americanos de origen europeo, a primera vista no parece ser de gran interés para esta audiencia española dado que su población de enfermos es distinta que la de los Estados Unidos. Sin embargo deben considerar que lo que esto significa es que hay poblaciones de enfermos con una predisposición genética a la diabetes y que estos enfermos, cuando reciben un trasplante, tienen un riesgo muy alto de desarrollar esta enfermedad. Por ejemplo, es muy probable que enfermos con una historia familiar de diabetes tengan un riesgo de desarrollar esta enfermedad, después del trasplante, mucho más alto que enfermos sin esta historia familiar.

Quiero también aludir a los cambios en la incidencia de diabetes, después del trasplante, que han ocurrido desde 1995 porque estos datos creo que tienen gran interés e importancia. ¿A que se debe este cambio de la incidencia de diabetes? Los resultados de este estudio creo que nos da una buena idea de los motivos por el cambio. Así, tres cambios importantes han ocurrido en nuestros pacientes desde 1995: 1) el peso de los enfermos ha aumentado; 2) la edad de los enfermos que reciben trasplantes también ha aumentado; y 3) desde 1995 hemos empezado a usar una preparación de ciclosporina que se absorbe mucho mejor, después de la administración oral, que la preparación del mismo fármaco que teníamos hasta esa fecha. Los dos primeros factores, esto es la edad y el peso, ya los hemos discutidos anteriormente y podemos esperar que un aumento de estos factores resultará en un aumento en la incidencia de diabetes. Sin embargo, estadísticamente, el cambio en la incidencia de diabetes no se puede explicar por el cambio en la edad o en el peso del enfermo. Por este motivo, proponemos que el aumento en la incidencia de diabetes desde 1995 se debe en gran parte al uso de nuevas medicaciones inmunosupresoras que son más potentes y que se absorben mejor en el intestino. Esta hipótesis está basada en dos observaciones: Primero, la ciclosporina y el tacrolimus tienen un efecto tóxico sobre las células beta del páncreas, las células que producen insulina. Este efecto se ha demostrado en animales experimentales y en el hombre. Segundo, en nuestros estudios demostramos que el nivel medio de ciclosporina en la sangre de nuestros enfermos es mucho más alto desde que empezamos a usar la nueva preparación de esta medicación en 1995. Por un lado, este cambio ha resultado en una disminución considerable en el número de enfermos que tienen rechazo agudo del injerto. Por el otro lado, creemos que esto también ha resultado en una incidencia más alta de diabetes en nuestros pacientes. En nuestro programa usamos ciclosporina casi exclusivamente. Es importante saber esto para interpretar correctamente los resultados de los estudios que les he presentado porque tacrolimus (Prograf, o FK506), otra medicación similar a ciclosporina usada en otros programas, es todavía más tóxica que ciclosporina para las células beta del páncreas. Como consecuencia, tacrolimus causa diabetes más frecuentemente que ciclosporina.

En esta conferencia he discutido, principalmente, los factores que afectan negativamente la supervivencia del paciente. Después de oírme, es posible que miembros de esta audiencia estén un tanto deprimidos. Si es así, lo sien-

to. Os recordaré que es muy importante que estudiemos estos factores porque, si vamos a mejorar la supervivencia de enfermos renales, tenemos que aprender primero los factores que causan su muerte. De hecho, estudios publicados recientemente prueban la importancia de estudiar los factores de riesgo para nuestra población de enfermos. Estos estudios han demostrado que desde 1988 hasta 1997, en los Estados Unidos, la mortalidad de los enfermos que reciben un trasplante renal ha disminuido casi un 70%. Esto es impresionante particularmente cuando notamos que la edad media de estos enfermos ha aumentado en la última década.

En **conclusión**, la mortalidad de enfermos renales es mucho más alta que la de la población en general. Debemos recordar que en estos enfermos el riesgo, principalmente cardiovascular, se empiezan a adquirir muy temprano, durante las primeras fases de la enfermedad renal. Debemos también recordar que el riesgo es muy alto durante la diálisis y que mientras reciben este tratamiento, los enfermos adquieren enfermedad cardíaca y vascular rápidamente. Por último debemos recordar que varios de los factores que hemos discutido hoy se pueden prevenir y se pueden tratar. Por supuesto que cuando digo esto quiero que todos os acordéis del efecto del tabaco en nuestros enfermos.