

INMUNOSUPRESIÓN Y COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS POST-TRASPLANTE RENAL.

Cristina Quicios Dorado, Francisco Javier Burgos Revilla, Julio Pascual Santos¹, Roberto Marcén Letosa¹, Ignacio Gómez García, Ricardo García Navas y Cristina de Castro Guerín.

Servicio de Urología y Servicio Nefrología¹. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España

Resumen.- OBJETIVO: Los nuevos inmunosupresores disminuyen las tasas de rechazo agudo en el trasplante renal y mejoran la supervivencia del injerto, aunque modifican la incidencia y tipo de complicaciones quirúrgicas. En este estudio se analiza la incidencia de complicaciones quirúrgicas postrasplante renal según el tipo de inmunosupresión recibida.

MÉTODOS: Desde enero de 1997 a diciembre de 2004 se han realizado 350 trasplantes renales, con edad media de los pacientes de 54.6±/-.6.2 años y tiempo medio de seguimiento de 44±/-.5.6 meses. Son diabéticos 30 pacientes (8.5%) y obesos 54 (15.4%) con Índice de Masa Corporal (IMC) media de 32.2±/-.6.5 kg/m². Definimos complicación quirúrgica a cualquier complicación directamente relacionada con el acto quirúrgico durante el primer año tras la intervención.

RESULTADOS: Se objetivan un 34.8% de complicaciones generales (122/350). Las complicaciones más frecuentes son las fistulas (7%), estenosis (6.5%), colección (6%), hemorragia (5.7%), complicaciones vasculares

(5.1%) y de herida quirúrgica (4.6%). La incidencia de complicaciones quirúrgicas fue semejante para las pautas con y sin MMF. Los tratados con CsA presentan 45.4% de complicaciones frente a los tratados con Tacro que tienen un 30%, con significación estadística para hematoma (3.6% vs. 0.4%, $p<0.05$), linfocele (8.2% vs. 2.1%, $p<0.05$), y hemorragia (11.8% vs. 2.9%, $p<0.05$). La tasa de complicaciones en los tratados con inhibidores mTOR en comparación con los no tratados es del 44% vs. 34.1%, con significación estadística para linfocele (16% vs. 5.2%, $p<0.05$). El 66.5% de los pacientes obesos presentan complicaciones ($p<0.05$).

CONCLUSIONES: El uso de CsA se asocia a mayor tasa de colecciones (hematoma/linfocele) y hemorragia; los inhibidores de mTOR aumentan el riesgo de linfocelos postrasplante; el MMF no aumenta de forma significativa el porcentaje de complicaciones quirúrgicas. La obesidad es un factor de riesgo para las complicaciones quirúrgicas en los pacientes transplantados.

Palabras clave: Trasplante renal. Fármacos inmunosupresores. Complicaciones quirúrgicas.

Summary.- OBJECTIVES: The new immunosuppressive regimens in kidney transplantation have diminished the rate of acute rejection and improved graft survival. However, the use of new agents results in the development of surgical complications. The authors analyze the incidence of such complications accordingly to the type of drug.

METHODS: This study included 350 kidney transplantations performed between January 1997 and December 2004. The average age was 54 years. The incidence of diabetes mellitus was 8.5% and the rate of obese recipients (BMI > 30 kg/m²) was 15.4%. The average follow-up rate was 44±/-.5.6 months (5-96). A surgical

Correspondencia

Cristina Quicios Dorado
Servicio de Urología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo Km 9, 1
28034 Madrid. (España)
cquncios@yahoo.es

Trabajo recibido: 23 de febrero 2006

complication was defined as any complication directly related to the surgical transplant that occurs along the first year after transplantation.

RESULTS: The incidence of surgical complications was 34.8% (122/350). The rates of perigraft collections and bleeding posttransplant were significantly higher in the CsA group than in the Tacro one: 12% vs. 3.8% ($p=0.005$) and 11.5% vs. 3% ($p=0.002$). The Sirolimus and Everolimus-based immunosuppressive regimens led to a higher incidence of lymphocele (16% vs. 3.7%) ($p=0.012$). There were no significant difference in the incidence of surgical complications in recipients immunosuppressed with and without MMF, and in diabetic vs. no diabetic patients. Surgical complications were higher in obese patients (66.5% vs. 33.5%) ($p=0.002$).

CONCLUSIONS: Recipients receiving Sirolimus/Everolimus demonstrated a significantly higher lymphocele rate. The CsA regimens were associated with bleeding and post transplant pararenal fluid collections. The introduction of MMF did not result in a significant increase in posttransplant surgical complications. The obesity was a risk factor associated with those complications.

Keywords: Kidney transplant. Immunosuppressive drugs. Surgical complications.

INTRODUCCIÓN

La introducción en la última década de los nuevos inmunosupresores anticalcineurínicos (Tacrolimus: Tacro), antiproliferativos (Mofetil-Micofenolato: MMF) e inhibidores enzima diana de rapamicina (in-

hibidores de mTOR: Sirolimus/Everolimus) ha disminuido las tasas de rechazo agudo en el trasplante renal (TR), así como ha mejorado la supervivencia del injerto en el postrasplante inmediato. (1-5).

Sin embargo, el uso de estos fármacos también parece estar asociado a un mayor índice de complicaciones quirúrgicas postrasplante (1-3,6-8). El MMF es un potente inmunosupresor que provoca complicaciones de herida quirúrgica hasta en un 7% de los pacientes transplantados y en algunos casos predispone a la formación de colecciones como linfocele. (3).

El Sirolimus (Rapa) es un inhibidor de mTOR con acción antiproliferativa que se asocia así mismo a complicaciones de herida quirúrgica, linfocele, infección de la herida y eventración. (2,8).

Por otro lado, existen otros factores no farmacológicos que pueden favorecer la aparición de complicaciones en los pacientes transplantados como son la edad, la diabetes mellitus (DM), obesidad, etc. De todos ellos la obesidad (Índice de Masa Corporal (IMC) >30 Kg/m²) es el mayor factor de riesgo incrementando el porcentaje de complicaciones quirúrgicas hasta en un 12-30%. (1,2).

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es analizar comparativamente la incidencia de complicaciones quirúrgicas postrasplante renal en función del tipo de inmunosupresión recibida, así como la influencia de otros factores como la obesidad y la diabetes.

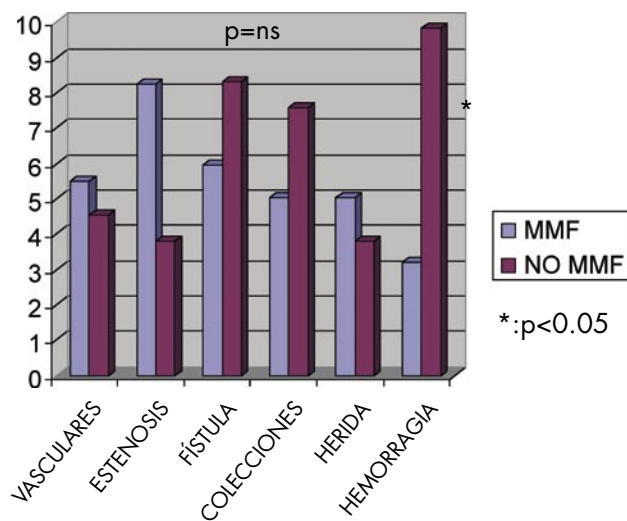


FIGURA 1. Complicaciones quirúrgicas MMF frente a no MMF.

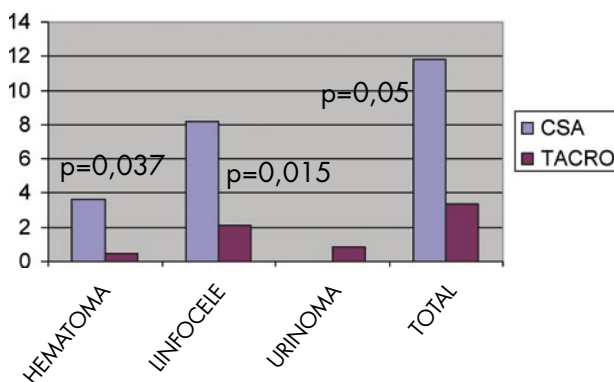


FIGURA 2. Colecciones en pacientes tratados con Ciclosporina (CSA) frente a los tratados con Tacrolimus (TACRO).

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde Enero de 1997 a Diciembre de 2004 se han realizado 350 trasplantes renales. La edad media de los pacientes transplantados fue de 54.6 +/- 6.2 años (26-74 a.). En nuestro estudio 30 pacientes eran diabéticos (8.5%) y 54 eran obesos (15.4%) con IMC media de 32.2 +/- 6.5 (30.1-38.82). Se estableció como obesos a aquellos con IMC > 30 Kg/m². No existieron diferencias significativas entre los distintos grupos de pacientes en relación a los datos demográficos generales: edad de donante y receptor, tiempo de isquemia, identidades HLA, frecuencia de primero-segundo trasplante o título de anticuerpos preformados. El tiempo medio de seguimiento fue de 44 +/-5.6 meses (5-96 meses). Las diferentes pautas inmunosupresoras figura en la Tabla I.

TABLA I. PAUTAS DE INMUNOSUPRESIÓN.

TIPO DE INMUNOSUPRESIÓN	Nº TOTAL DE TRASPLANTES N=350
CSA-PRED	30
CSA-AZA-PRED	24
CSA-MMF-PRED	41
CSA-EVER-PRED	15
TACRO-PRED	49
TACRO-AZA-PRED	9
TACRO-MMF-PRED	172
TACRO-RAPA-PRED	5
RAPA-MMF-PRED	5

Se definió como complicación quirúrgica cualquier complicación directamente relacionada con el acto quirúrgico que aparece durante el primer año tras el TR.

De forma retrospectiva se revisaron todos los pacientes transplantados comprendidos en el período de tiempo anteriormente señalado, y se ha estudiado y comparado la presencia y tipo de complicaciones quirúrgicas en función del tipo de tratamiento inmunosupresor administrado, y la presencia de complicaciones quirúrgicas en función de la obesidad y del padecimiento o no de diabetes. En el análisis estadístico se utilizó para las variables cualitativas el test de χ^2 o el test exacto de Fisher ($n \leq 5$), y para las cuantitativas el test ANOVA. Se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

La incidencia global de complicaciones quirúrgicas fue del 34.8% (122/350). En la tabla II se detalla el porcentaje de cada tipo de complicación respecto al número total de TR, siendo las complicaciones más frecuentemente encontradas las fistulas (6.9%) seguidas de estenosis (6.5%), colección (6%), hemorragia (5.7%), complicaciones vasculares (5.1%) y por último complicaciones de herida quirúrgica (4.6%).

La Tabla III muestra el número de complicaciones por enfermo en función del régimen inmunosupresor empleado.

Los pacientes transplantados que reciben tratamiento inmunosupresor con MMF en comparación con aquellos que no lo reciben presentaron porcentajes similares de complicaciones (33% vs. 37% respectivamente; $p = ns$). La Figura 1 muestra de modo pormenorizado las complicaciones en los pacientes con y sin MMF. La hemorragia fue más frecuente en los no tratados con MMF (9.85% vs. 3.21% en los que reciben MMF) siendo éste el único resultado estadísticamente significativo ($p = 0.0004$).

Analizando comparativamente la incidencia de complicaciones entre los pacientes que reciben

TABLA II. COMPLICACIONES GENERALES (n=122, 34.8%)

TIPO DE COMPLICACIÓN	%		
VASCULARES	• Trombosis arterial	1,7	5,1%
	• Trombosis venosa	3,1	
	• Estenosis arterial	0,3	
ESTENOSIS	• Uréter	4	6,5%
	• Vesico-ureteral	1,7	
	• Pielo-ureteral	0,8	
FÍSTULA	• Ureteral	4	7%
	• Vesical	2,6	
	• Calicial	0,3	
COLECCIÓN	• Hematoma	1,4	6%
	• Linfocele	4	
	• Urinoma	0,6	
HERIDA	• Infección	2	4,6%
	• Otras	2,6	
HEMORRAGIA	• Pared	2,6	5,7%
	• Rotura renal	2	
	• Vasos hiliares	1,1	

tratamiento anticalcineurínico con CsA y Tacro se objetivó que la incidencia de complicaciones quirúrgicas fue significativamente mayor en el grupo de CsA, en relación con el desarrollo de colecciones (11.8% vs. 3.4%) y hemorragia (11.8% vs. 3%) ($p < 0.05$). La Tabla IV y la Figura 2 muestran de modo detallado los resultados.

El análisis comparativo de las complicaciones quirúrgicas en los pacientes que recibieron inhibidores de mTOR frente a los que no lo recibieron evidencia que el grupo inmunosuprimido con inhibidores de mTOR presentaba una incidencia de linfocele significativamente superior (16% vs. 3%) ($p = 0.012$). La Tabla V muestra de forma detallada los datos.

La incidencia de complicaciones quirúrgicas en los pacientes diabéticos no fue superior a la de los no diabéticos. Por el contrario, los pacientes obesos mostraron una incidencia de complicaciones quirúrgicas (66,5%) mayor que los no obesos (33.5%) ($p = 0.0026$). (Tabla VI).

DISCUSIÓN

Las complicaciones quirúrgicas postransplante renal más frecuentes en el estudio fueron la fístula urinaria seguida de la estenosis ureteral y la colección, siendo las relacionadas con la herida quirúrgica las menos frecuentes. Mientras que en la literatura la incidencia acumulada de complicaciones vasculares y fístulas urinarias desciende por debajo del

5% (6), las complicaciones de la herida quirúrgica (retraso en la cicatrización, eventración, infección) son las más comunes en los pacientes transplantados (1,2,6). El linfocele es el tipo de colección más frecuente tras el TR con una incidencia que oscila entre 0.6-22% (9) llegando en algunas series hasta el 51% (10,11). Es conocido que algunos inmunosupresores pueden modificar el perfil de complicaciones quirúrgicas postransplante, aunque existe controversia entre diferentes autores en considerar a estos fármacos como factores de riesgo (2,6) o no (1,6) ante este problema.

Nuestros datos en cuanto a complicaciones quirúrgicas son semejantes a otras series de la literatura de la misma época y bajo pautas inmunosupresoras similares. Seaw y cols. (12) presentan una serie de 322 pacientes transplantados con un porcentaje de complicaciones similares al nuestro (29%) así como de trombosis arterial y venosa, estenosis ureteral, linfocele y complicaciones de herida quirúrgica, aunque menor de fístula urinaria (4.3%) y mayor de estenosis arterial (3.1%) y hematomas (4%).

El MMF es un potente inmunosupresor que inhibe la proliferación de células T y B e interfiere en la cicatrización de diferentes tejidos (músculo, fascia...) (3,6,13). Por este motivo, podría aumentar la incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica (infección, dehiscencia/ eventración) (6), así como de fístulas urinarias en detrimento del número de estenosis ureterales. En el presente estudio no se objetivó un mayor porcentaje de complicaciones quirúrgicas

TABLA III. INMUNOSUPRESIÓN Y COMPLICACIONES.

TIPO DE INMUNOSUPRESIÓN	Nº TOTAL DE TRASPLANTES (N=350)	Nº PACIENTES CON COMPLICACIONES (N= 103)	Nº DE COMPLICACIONES por enfermo (X=122/103=1.2)
CSAPRED	30	15 (50%)	1.4
CSAAZAPRED	24	7 (29.1%)	1
CSAMMFPRED	41	11 (26.8%)	1.4
CSAEVERPRED	15	6 (40%)	1
TACROPRED	49	9 (18.4%)	1.1
TACROAZAPRED	9	3 (33.3%)	1
TACROMMFPRED	172	48 (27.9%)	1.1
TACRORAPAPRED	5	2 (40%)	1.5
RAPAMMFPRED	5	2 (40%)	1

en los pacientes tratados con MMF (33%) respecto a aquellos no tratados con dicho fármaco (37.8%). El uso de MMF no se asoció a una mayor producción de linfocitos ni de complicaciones de herida quirúrgica. Se obtuvo mayor porcentaje de estenosis y menor de fístulas en los pacientes que recibieron MMF, en contra de lo esperado por su efecto antiproliferativo, que podría tratarse de un sesgo debido a que en la época de inicio del uso de este fármaco, y justamente para prevenir fístulas urinarias, se colocaba durante el acto quirúrgico del trasplante un catéter doble jeta.

Es destacable el mayor porcentaje de hemorragia, especialmente de pared, en los pacientes sin MMF en la pauta inmunosupresora (9.8%).

Acorde con nuestros resultados, Troppman y cols. (8) afirman que la introducción de MMF no aumenta de forma significativa las complicaciones de la herida quirúrgica en el TR (1,8). Valente y cols. (14) objetivan que las complicaciones quirúrgicas son menores en pacientes tratados con MMF que con Sirolimus siendo baja la incidencia de linfocitos, coleccio-

TABLA IV. TABLA COMPARATIVA CICLOSPORINA/TACROLIMUS (CSA/TACRO).

	CSA	TACRO	
Nº PCTES	110	235	
Nº PCTES CON COMPLICACIONES	39	62	
Nº COMPLICACIONES	50	70	
VASCULAR			
Trombosis arterial	2 (1.82%)	3 (1.28%)	
Trombosis venosa	3 (2.73%)	8 (3.4%)	
Estenosis arterial		1 (0.43%)	
	5 (4.55%)	12 (5.11%)	
ESTENOSIS			
Uréter	2 (1.82%)	12 (5.11%)	
Vesico-ureteral	1 (0.91%)	5 (2.13%)	
Pielo-ureteral	1 (0.91%)	2 (0.85%)	
	4 (3.64%)	19 (8.09%)	
FÍSTULA			
Ureter	8 (7.27%)	6 (2.55%)	
Vesical	2 (1.82%)	7 (2.98%)	
Calicial		1 (0.43%)	
	10 (9.09%)	14 (5.96%)	
COLECCIÓN			
Hematoma	4 (3.64%)	1 (0.43%)	p= 0.037
Linfocele	9 (8.18%)	5 (2.13%)	p= 0.015
Urinoma		2 (0.85%)	
	13 (11.82%)	8 (3.4%)	p=0.005
HERIDA			
Infección	2 (1.82%)	4 (1.7%)	
Otras	3 (2.73%)	6 (2.55%)	
	5 (4.55%)	10 (4.26%)	
HEMORRAGIA			
Pared	5 (4.55%)	4 (1.7%)	
Rotura renal	5 (4.55%)	2 (0.85%)	
Vasos hilio	3 (2.73%)	1 (0.43%)	
	13 (11.82%)	7 (2.98%)	p= 0.002

nes periinjerto y otras complicaciones derivadas de la alteración de la cicatrización.

El MMF en combinación con Sirolimus y esteroides es una potente pauta inmunosupresora que produce una reducción del rechazo agudo y de la nefropatía crónica del injerto (3,15), aumentando la supervivencia del mismo, y mejorando la función renal en los primeros seis meses postransplante (3). Por otro lado, tanto al MMF como al Sirolimus se les atribuye mayor producción de linfocitos y complicaciones de herida quirúrgica, efecto que podría aumentar

al combinar ambos fármacos (1-3,6,10,14,16). Flechner y cols. (3) estudian las complicaciones quirúrgicas derivadas de esta pauta observando que al disminuir la dosis de MMF (de 2 gr. a 1 gr.) se reduce el porcentaje de linfocitos (43% vs. 31%) sin que exista significación estadística, por lo que concluye que el Sirolimus contribuiría en mayor medida que el MMF en la aparición de esta complicación. Por el contrario, otros autores afirman que esta pauta se asocia a mayor porcentaje de linfocitos (45.5%), de linfocitos que necesitan tratamiento (23%) y a mayor número de reintervenciones quirúrgicas (13.8%) (10). En nuestro

TABLA V. TABLA COMPARATIVA INHIBIDORES mTOR / NO INHIBIDORES DE m TOR.

	INHIBIDORES DE mTOR	NO INHIBIDORES DE mTOR	
Nº PCTES	25	325	
Nº PCTES CON COMPLICACIONES	10	93	
Nº COMPLICACIONES	11	111	
VASCULAR			
Trombosis arterial	2 (8%)	4 (1.23%)	
Trombosis venosa		11 (3.38%)	
Estenosis arterial		1 (0.31%)	
	2 (8%)	16 (4.92%)	
ESTENOSIS			
Uréter	1 (4%)	13 (4%)	
Vesico-ureteral		6 (1.85%)	
Pielo-ureteral		3 (0.92%)	
	1 (4%)	22 (6.77%)	
FÍSTULA			
Ureter		14 (4.31%)	
Vesical		9 (2.77%)	
Calicial		1 (0.31%)	
		24 (7.38%)	
COLECCIÓN			
Hematoma		5 (1.54%)	
Linfocele	4 (16%)	10 (3.08%)	p= 0.012
Urinoma		2 (0.62%)	
	4 (16%)	17 (5.23%)	
HERIDA			
Infección	1 (4%)	6 (1.85%)	
Otras	1 (4%)	8 (2.46%)	
	2 (8%)	14 (4.31%)	
HEMORRAGIA			
Pared		9 (2.77%)	
Rotura renal	1 (4%)	6 (4.85%)	
Vasos hilio	1 (4%)	3 (0.92%)	
	2 (8%)	18 (5.54%)	

estudio sólo hubo 5 pacientes con esta combinación, de los cuales dos presentaron complicaciones quirúrgicas (trombosis arterial e infección de herida quirúrgica), por lo que no se obtuvo número suficiente de pacientes para aportar conclusiones respecto a la asociación de ambos fármacos, aunque si se analiza por separado MMF y Sirolimus se observa que éste presentó asociación estadística con la producción de linfocitos y no el MMF.

En contraposición con nuestros resultados otros estudios afirman que el MMF es factor de riesgo para infección tanto superficial como profunda de la herida quirúrgica, y para dehiscencia de la sutura. (1,6). Herrero y cols. (17) observan, tras la introducción de MMF, un aumento de la incidencia de linfocitos, que además son de mayor tamaño, múltiples y con mayor extensión hacia pared abdominal, recidiando más frecuentemente tras marsupialización. También son más frecuentes en su estudio las complicaciones ureterales (estenosis y fístulas) y de herida quirúrgica (infección, dehiscencia).

El Tacrolimus y CsA son fármacos anticalciuréticos. El Tacro es la alternativa al CsA al presentar menor tasa de rechazo agudo (18). La nefrotoxicidad asociada al CsA es un hecho tras el TR, de tal forma que se demuestra una mejoría de la función renal en los receptores al eliminar el CsA de la terapia inmunosupresora. (4,19).

En este estudio se produjo un mayor porcentaje de complicaciones con el CsA (45.4%) que con Tacro (30%), con significación estadística en el caso de las colecciones, tanto hematomas como linfocitos, y de la hemorragia.

Los linfocitos sintomáticos pueden aparecer hasta en un 22% de los pacientes transplantados tratados con CsA como base de su inmunosupresión

(10,11,16). Varios autores (10,11) afirman que existe un aumento de incidencia de linfocitos asociados a episodios de rechazo agudo en pacientes tratados con CsA. Por otro lado, Groth y cols. (20,21) describen una baja tasa de infección de herida quirúrgica en los pacientes tratados con CsA.

La terapia con CsA se ha asociado con un aumento de la incidencia de trombosis arterial y venosa del injerto renal, y parece ser una causa frecuente de microangiopatía trombótica aguda en pacientes transplantados (22,23).

La pauta más utilizada en esta serie asociaba Tacro y MMF, con baja tasa de complicaciones quirúrgicas (Tabla III). En un estudio llevado a cabo por Dean y cols. (2) la pauta inmunosupresora Tacro-MMF-Pred se asociaba a una menor tasa de complicaciones quirúrgicas frente a otras pautas, tratándose de una combinación con excelentes resultados en cuanto a supervivencia de injerto y paciente, baja tasa de rechazo agudo, de infección y de malignidad (18).

Los inhibidores de la mTOR (Everolimus/Sirolimus) son fármacos inmunosupresores con acción antiproliferativa y antimitótica ya que inhiben la inducción de factores de crecimiento de diversos tipos celulares (células endoteliales, fibroblastos, células de músculo liso) esenciales para la formación de tejido de granulación y cicatrización (1,4,7,10,24). Disminuyen la tasa de rechazo agudo y aumentan la supervivencia del injerto y del receptor (2,4,24). En estudios recientes se demuestra que el Everolimus disminuye la tasa de infección por CMV en pacientes transplantados. La infección por CMV favorece la respuesta inflamatoria, la proliferación de célula muscular lisa vascular e incrementa el número de episodios de rechazo agudo (4). Todas estas propiedades contribuyen a la prevención de rechazo crónico.

TABLA VI. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS EN PACIENTES TRANSPLANTADOS EN FUNCIÓN DE OBESIDAD (IMC>30 kg/m²) Y DM.

	DM (n= 30)	OBESIDAD (IMC>30 kg/m ²) (n=54)
PACIENTES CON COMPLICACIONES	6 (20%)	36 (66.5%)
PACIENTES SIN COMPLICACIONES	24 (80%)	18 (33.5%)
	p = 0,084	p=0,0026

Uno de los argumentos más defendidos para el uso de estos fármacos es la posible prevención de la fibrosis del injerto así como del deterioro funcional que caracteriza a la nefropatía crónica del injerto. Pero probablemente esta capacidad de inhibición de la función fibroblástica interfiere con los mecanismos necesarios para conseguir una adecuada cicatrización de la herida quirúrgica, efecto que se exacerba por su capacidad para inhibir la angiogénesis (2,8).

También parecen aumentar el riesgo de otras complicaciones de herida quirúrgica como infecciones y eventración así como de colecciones periinjerto, fundamentalmente linfocele. (1,2,7,8).

En este estudio fue mayor el porcentaje de complicaciones quirúrgicas en los pacientes transplantados tratados con inhibidores mTOR, aunque tan sólo la incidencia de linfocele alcanzó significación estadística. De forma similar a otros estudios se obtuvo un mayor porcentaje de complicaciones de herida quirúrgica en los pacientes tratados con estos fármacos (1).

Por el contrario, Troppmann y cols. (8) presentan un 53% de complicaciones de herida quirúrgica en pacientes tratados con Sirolimus mientras Dean y cols. (2) un 35%, considerando el uso de este inmunosupresor como factor de riesgo para dichas complicaciones, de tal forma que incluso sugieren retrasar la introducción de sirolimus en el tratamiento hasta que se haya producido la cicatrización tisular. También se describió una alteración de la cicatrización de la anastomosis ureteral y de la fascia y piel en animales tratados con Sirolimus (25).

La gran mayoría de estudios publicados sobre el uso de inhibidores mTOR destacan su relación con el aumento de la incidencia de linfoceles (2,8-10,14,16,24) y de la necesidad de tratamiento agresivo de los mismos (drenaje percutáneo y marsupialización) sin originar pérdida o disminución de la función del injerto (16,24). La incidencia de linfoceles asociado a Sirolimus oscila entre 12-15% (9), aunque existen series con tasas superiores al 30% (16,24) e incluso al 61% (9), así como una mayor tendencia de formación en receptores que padecen hepatitis crónica (9).

El uso de corticoides ha sido descrito como factor de riesgo para desarrollo de linfoceles post-transplante renal, especialmente de modo combinado con Sirolimus (21).

El estudio de las complicaciones quirúrgicas en relación a la DM y obesidad mostró que la obesidad (IMC>30 kg/m²) es un factor de riesgo signifi-

cativo para el desarrollo de las mismas, mientras que la DM no lo es.

La obesidad es el único factor demográfico que de forma constante en la literatura supone un factor de riesgo para la aparición de complicaciones quirúrgicas postransplante renal, sobre todo linfocele y alteración de herida quirúrgica (1-3,6,8,10), aunque parece no afectar la supervivencia del injerto y del paciente (26).

Merino y cols. (6,26) afirman que la infección de la herida quirúrgica es significativamente más frecuente en receptores obesos (17.5% de obesos trasplantados vs. al 6.3% de los no obesos) y Dean y cols. afirman que las complicaciones de la herida quirúrgica aumentan proporcionalmente con el IMC, calculando que por cada punto que se incrementa el índice de masa corporal en los receptores de TR, se produce un aumento del 19% del riesgo de desarrollo de dichas complicaciones (2). En el estudio llevado a cabo por este autor la tasa de complicaciones de herida quirúrgica en pacientes transplantados tratados con Sirolimus desciende del 55% al 35% tras excluir como receptores a pacientes obesos (2), aconsejando no usar o usar bajas dosis de Sirolimus en éstos.

En conclusión, aunque los nuevos fármacos inmunosupresores presentan mejoría en cuanto a supervivencia del paciente y disminución de tasa de rechazo agudo, se asocian en algunos casos a un mayor porcentaje de complicaciones quirúrgicas. Según nuestro estudio el CsA presenta mayor incidencia de colecciones (hematoma/linfocele) y hemorragia, los inhibidores de mTOR aumentan la producción de linfoceles postransplante mientras que el MMF no aumenta de forma significativa el porcentaje de complicaciones quirúrgicas.

En cuanto a los factores demográficos se puede afirmar que la obesidad (IMC>30 kg/m²) es un factor de riesgo para la aparición de complicaciones quirúrgicas post-transplante renal.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

- *1. FLECHNER, S.M.; ZHOU, L.; DERWEESH, I. y cols.: "The impact of Sirolimus, Mycophenolate Mofetil, Cyclosporine, Azathioprine, and Steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients". *Transplantation*, 76: 1729, 2003.

- *2. DEAN, P.G.; LUND, W.J.; LARSON, T.S. y cols.: "Wound -healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of Sirolimus and Tacrolimus". *Transplantation*, 77: 1555, 2004.
- **3. FLECHNER, S.M.; FENG, J.; MASTROIANNI, B. y cols.: "The effect of 2-gram versus 1-gram concentration controlled Mycophenolate Mofetil on renal transplant outcomes using Sirolimus-based calcineurin inhibitor drug-free immunosuppression". *Transplantation*, 79: 926, 2005.
4. VITKO, S.; MARGREITER, R.; WEIMAR, W. y cols.: "Everolimus (certican) 12-month safety and efficacy versus Mycophenolate Mofetil in de novo renal transplant recipients". *Transplantation*, 78: 1532, 2004.
5. KARAM, G.; MAILLET, F.; PARANT, S. y cols.: "Magali Giral-Classe. Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival". *Transplantation*, 78: 725, 2004.
- **6. HUMAR, A.; RAMCHARAN, T.; DENNY, R. y cols.: "Are wound complications alter a kidney transplant more common with modern immunosuppression?". *Transplantation*, 72: 1920, 2001.
7. MACDONALD, A.S.: "Rapamycin in combination with Cyclosporine or Tacrolimus in liver, páncreas, and kidney transplantation". *Transplantation Proceedings*, 35: 201, 2003.
- *8. TROPFMANN, C.; PIERCE, J.L.; GANDHI, M.M. y cols.: "Higher surgical wound complication rates with Sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: a matched-pair pilot study". *Transplantation*, 76: 426, 2003.
9. GIESSING, M.; FISCHER, T.J.; DEGER, S. y cols.: "Increased frequency of lymphoceles under tratment with Sirolimus following renal transplantation: a single center experience". *Transplantation Proceedings*, 34: 1815, 2002.
- **10. GOEL, M.; FLECHNER, S.M.; ZHOU, L. y cols.: "The influence of various maintenance immunosuppressive drugs on son lymphocele formation and treatment alter Sydney transplantation". *J. Urol.*, 171: 1788, 2004.
11. KHAULI, R.B.; STOFF, J.S.; LOVEWELL, T. y cols.: "Post-transplant lymphoceles: a critical look into the risk factors, pathophysiology and management". *J. Urol.*, 150: 22, 1993.
12. SEOW, Y.; ALKARI, B.; DYER, P. y cols.: "Cold ischemia time, surgeon, time of day, and surgical complications". *Transplantation*, 77: 1386, 2004.
13. MELE, T.S.; HALLORAN, P.F.: "The use of Mycophenolate mofetil in transplant recipients". *Immunopharmacology*, 47: 215, 2000.
14. VALENTE, J.F.; HRICIK, D.; WEIGEL, K. y cols.: "Comparison of Sirolimus vs Mycophenolate Mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation". *Am. J. Transplant.*, 3: 1128, 2003.
15. FLECHNER, S.M.; KURIAN, S.M.; SOLEZ, K. y cols.: "De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years". *Am. J. Transplant.*, 4: 1776, 2004.
- *16. LANGER, R.M.; KAHAN, B.D.: "Incidents, therapy, and consequences of lymphocele alter sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients". *Transplantation*, 74: 804, 2002.
17. HERRERO, J.C.; ANDRES, A.; LEIVA, O. y cols.: "Role of immunosuppressive treatments based on mycophenolate mofetil in posttransplantation renal surgical complications". *Transplantation Proceedings*, 34: 96, 2002.
18. DIETERLE, C.D.; SCHAMAUSS, S.; VEITENHANS, M. y cols.: "Glucose metabolism after pancreas transplantation: cyclosporine versus tacrolimus". *Transplantation*, 77: 1561, 2004.
19. JOHNSON, R.W.; KREIS, H.; OBERBAUER, R. y cols.: "Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure". *Transplantation*, 72: 777, 2001.
20. GROTH, C.G.; BACKMAN, L.; MORALES, J. y cols.: "Sirolimus (rapamycin)- based therapy in human renal transplantation". *Transplantation*, 67: 1036, 1999.
21. ROGERS, C.C.; HANAWAY, M.; ALLOWAY, R.R. y cols.: "Corticosteroid avoidance ameliorates lymphocele formation and wound healing complications associated with sirolimus therapy". *Transplantation Proceedings*, 37: 795, 2005.
22. JUMANI, A.; HALA, K.; TAHIR, S. y cols.: "Causes of acute thrombotic microangiopathy in patients receiving kidney transplantation". *Experimental and Clinical Transplantation*, 2: 272, 2004.
23. REMUZZI, G.; BERTANI, T.: "Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine". *Am. J. Kidney Dis.*, 13: 261, 1989.
24. KUYPERS, D.R.J.; HERELIXKA, A.; VANRENTERGHEM, Y.: "Clinical use of rapamycin in renal allograft recipients indentifies its relevant toxicity profile and raises unsolved questions: a single-center experience". *Transplantation Proceedings*, 35: 138, 2003.
25. KAHN, D.; SPEARMAN, C.W.; MALL, A. y cols.: "The effect of rapamycin on the healing of the ureteric anastomosis and wound healing". *Transplantation Proceedings*, 37: 830, 2005.
- **26. JOHNSON, D.W.; ISBEL, N.M.; BROWN, A.M. y cols.: "The effect of obesity on renal transplant outcomes". *Transplantation*, 74: 675, 2002.