



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA**  
**LICENCIATURA EN ENFERMERÍA**

---

---



**APEGO AL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL**

## **T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE LICENCIADA EN ENFERMERÍA PRESENTA:

*ALVAREZ FLORES NOHEMI PIEDAD*

Director de Tesis.

Lic. en Enf. Mario Romero Ojeda

Tlalnepantla, Los Reyes Iztacala Mayo 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INDICE****PAG**

1. Introducción	1-3
2. Justificación	4,5
3. Objetivos	6
4. Metodología	7
5. Contenido temático	
• Enfermedad Renal Crónica	8,9
• Capítulo I Trasplante Renal	10-12
• Capítulo II Inmunosupresión	13-16
• Capítulo III Tratamiento Farmacológico	17-20
• Capítulo IV fármacos inmunosupresores	21-36
• Capítulo V Rechazo del injerto	37,38
• Capítulo VI adherencia al tratamiento	39-43
• Capítulo VII Investigación documental	44-47
• Capítulo VIII Antecedentes científicos	48-51
6. Conclusiones	52,53
7. Sugerencias	54-62
8. Referencias bibliohemerográficas	63-65

---

## 1. Introducción

Trasplante es la transferencia de un órgano, tejido o células de alguna parte del cuerpo a otra, o de un individuo a otro y que se integran al organismo. <sup>1</sup>

Los trasplantes de órganos, tejidos y células constituyen invaluable oportunidades para aquellos que presentan una insuficiencia orgánica, ya que conservan la vida del sujeto, lo reincorporan a su ámbito productivo, le permiten disminuir los gastos que le generan los tratamientos sustitutos, como son la diálisis y la hemodiálisis, en los casos de insuficiencia renal. Además de los años de vida saludable recuperados y la calidad de la misma, lo que le otorga un valor incalculable.

Es difícil detectar los receptores de trasplante renal que no son adherentes al tratamiento inmunosupresor, pero a su vez es importante identificarlos para poder actuar con prontitud y en consecuencia, pues en muchas ocasiones, se puede sospechar de un mal cumplimiento del tratamiento, sin afirmarlo hasta que realmente lo reconoce el paciente.

Los participantes en la reunión sobre la adherencia terapéutica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en junio del 2001 señalaron que la relación entre el paciente y el prestador de asistencia sanitaria (sea médico, enfermera u otro profesional de la salud) debe ser una asociación que recurra a las capacidades de cada uno.

El proyecto de la adherencia terapéutica ha adoptado la siguiente definición de la adherencia al tratamiento prolongado: *el grado en que el comportamiento de una persona-tomar el medicamento, seguir el régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida-se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria.* <sup>2</sup>

El promedio de apego a los tratamientos a largo plazo de enfermedades crónicas en los países desarrollados alcanza solamente el 50%. En los países en vías de desarrollo el porcentaje es incluso menor, probablemente reflejando las desigualdades de acceso a los centros de atención médica.

La adherencia al tratamiento puede ser una causa modificable, donde tiene un papel importante la enfermería, interviniendo de manera activa en la educación sanitaria del paciente trasplantado, de ahí, que nos planteemos conocer el grado de adherencia que tienen nuestros pacientes con trasplante renal.

La adherencia al tratamiento se debe al adecuado cumplimiento terapéutico inmunosupresor, que engloba dos conceptos: el cumplimiento de dosis y forma de administración y, la persistencia en la duración del tratamiento prescrito.

Como en otros estudios de adherencia a medicamentos en pacientes con trastornos crónicos, los factores más destacados que influyen en la adherencia se clasifican en: el propio paciente, el medicamento, la enfermedad, y la calidad de la interacción entre el paciente y el sistema sanitario.

La no adherencia o la mala adherencia es un problema en todos los campos de la medicina y aumenta cuando nos referimos a enfermedades crónicas, caracterizadas por tratamientos prolongados y por una evolución más o menos favorable dependiendo en gran medida del nivel de cumplimiento en la toma de medicación y estilo de vida que lleve el paciente.

Por tanto, el inadecuado o el no apego al tratamiento es la causa de enfermedades o complicaciones en los pacientes que podrían evitarse y en algunos casos hay muerte prematura. El no apego a los tratamientos a largo plazo deriva de un gasto en los medicamentos pagados pero no administrados. En caso de enfermedades transmisibles, la no adherencia al tratamiento podría desembocar en el desarrollo de la resistencia a las medicinas, haciendo que la eficacia del tratamiento sea mucho más difícil.

Existen muchas razones para intentar mejorar la adherencia al tratamiento. Los beneficios incluyen mejores resultados finales en cuanto a la salud y una calidad de vida, así como una mejora en la seguridad para el paciente, además de un ahorro en los costos que conlleva el tratamiento. En efecto, se ha afirmado que al incrementar la efectividad de la adherencia al tratamiento, las intervenciones pueden tener un impacto mayor en la salud de la población.

El paciente que se encuentra bajo terapia de sustitución renal en este caso, Trasplante Renal manifiesta una respuesta humana a los acontecimientos y procesos emocionales a los que se encuentra sujeto, lo que a su vez podría modificar el comportamiento y la evolución del tratamiento terapéutico y sobrevida del órgano trasplantado.

El apego a los tratamientos terapéuticos a largo plazo exige disposición por parte de los profesionales de la salud para que a su vez la educación que sea impartida hacia los pacientes determine el éxito evolutivo pos trasplante. Los pacientes que se encuentren apegados al tratamiento terapéutico reflejan éxito de la función a renal a futuro, permitiendo su inserción rápida al medio laboral, profesional y familiar. En su defecto los pacientes que no muestren apego a su tratamiento manifestaran a mediano plazo complicaciones que pongan en riesgo la sobrevida del riñón y su vida propia.

La participación del profesional de enfermería juega un papel elemental en los protocolos de Trasplante Renal mismo que determinará el éxito de los programas y adherencia de los pacientes, basados en el cuidado integral y holístico que propiciara un progreso positivo y condicionará una mejor calidad de vida para él y su familia.

El conocimiento de enfermería relacionado con los aspectos psicológicos y emocionales de los pacientes que se encuentran bajo terapia de sustitución renal, favorece una apropiada valoración y ejecución de intervenciones que requiera según sus necesidades individuales.

La intervención de enfermería tiene una característica muy específica que puede resultar relevante por la proximidad en la atención con el paciente, y la percepción propia que tiene el paciente del profesional de enfermería. En la práctica son diversas las ocasiones en las cuales el paciente acude a la enfermera para consultar dudas, comentar sensaciones, expresar problemas, etc. También, en otras ocasiones, acude a la enfermera para compartir buenas noticias, alegrías, sensaciones agradables y proyectos de futuro. Esta realidad debe ser tomada en cuenta en todo programa global de intervención.

Enfermería interviene de forma muy directa en el seguimiento y supervisión del tratamiento farmacológico, especialmente cuando se trata de la administración de medicamentos inmunosupresores. Si bien es importante que se reconozca el papel que enfermería puede desempeñar en la atención integral dentro del equipo multidisciplinar, queremos resaltar la importancia de que sea el propio profesional de enfermería el que crea en primer lugar en sus habilidades y conocimientos para abordar este tipo de situaciones. Es decir, hay que estar sensible a captar las necesidades emocionales de las personas que atendemos, desarrollar aquello que a nivel teórico tan bien conocemos que son las actitudes terapéuticas (disponibilidad, aceptación, escucha activa, sensibilidad, etc.).

## 2. Justificación

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se considera un problema epidemiológico que va en aumento. En el 2008 el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) la reporto como la onceava causa de muerte en el país.<sup>3</sup> Considerada una condición permanente que requiere terapia de reemplazo renal.

En México se tiene experiencia de 38 años en trasplantes, contando con instituciones y personal capacitado para realizarlos. Los costos de ejecución son menores en comparación con otros países, sin embargo, el problema al que nos enfrentamos es la escasa donación de órganos y tejidos, lo que representa un problema en vías de solución.

En los casos en que se diagnostica una enfermedad crónica, los componentes centrales de la calidad de vida del paciente se ven considerablemente afectados. El paciente con Insuficiencia Renal Crónica sometido a Trasplante Renal se enfrenta a una serie de procesos y cambios drásticos que involucran de manera total el aspecto emocional el cual modificará de alguna manera su estilo de vida y el de su familia.

La atención integral de los pacientes con tratamientos sustitutivos de la función renal demandan cada vez un mayor número de profesionales de enfermería, con una visión integral que permita la coparticipación dentro del equipo multidisciplinario, promover el autocuidado y el seguimiento a los factores de riesgo que lleven a un desapego en el tratamiento postrasplante.

Los esquemas terapéuticos de mantenimiento se visualizan complicados, con numerosos efectos adversos asociados y requieren alto grado de cumplimiento, de manera que una baja adherencia es la principal causa de falla renal.

El concepto de un buen cumplimiento debe tener en cuenta algunos puntos básicos: los pacientes deben participar activamente en la elección y mantenimiento del régimen terapéutico, los hábitos de los pacientes deberán ajustarse a los consejos de salud, incluyendo el cumplimiento de las visitas programadas, la toma de medicación de manera adecuada y el llevar a cabo cambios en el estilo de vida.

El cumplimiento adecuado del tratamiento inmunosupresor es fundamental en este tipo de pacientes, ya que la no adherencia al tratamiento puede ser la causa de la pérdida del injerto renal; se ha comprobado lo importante que es seguir correctamente dicho tratamiento junto con hábitos de vida saludables para que mejore también la supervivencia del paciente.

La asociación entre adherencia y factores sociales, psicológicos, clínicos o conductuales de los pacientes influyen sobre la adherencia a dicho tratamiento, otros factores que también intervienen de manera importante son: el estado clínico, la percepción del paciente sobre su propia enfermedad, la relación entre el paciente y los profesionales de la salud y el esquema terapéutico, incluyendo número de formas farmacéuticas, número

de administraciones diarias, los horarios, requerimientos de administración y los hábitos alimentarios. El conocimiento de estos factores hace posible el diseño de estrategias de intervención que mejoren la adherencia a los tratamientos a largo plazo.

La actuación enfermería con enfoque holístico es fundamental para el cuidado del paciente y función renal, basada en un proceso de trabajo donde se asiste, educa, capacita y recapacita al enfermo renal y familiares con la finalidad de controlar, evaluar y prevenir posibles complicaciones y favorecer la sobrevida del injerto.

Por ello, es de suma importancia que el profesional de enfermería encargado del cuidado al paciente con trasplante renal, tome en cuenta y valore la esfera del aspecto emocional en las enfermedades crónicas, cuestión que permite descubrir aquellas situaciones que intervengan en el apego al tratamiento y evolución del paciente.

El cuidado que proporciona el profesional de enfermería al receptor renal durante el periodo de hospitalización no amerita sólo aquellos cuidados basados en procedimientos que favorezcan la perfusión y adaptación del injerto renal, el control de infecciones o la monitorización hemodinámica, si no también se considera de vital importancia iniciar con la enseñanza para el auto cuidado, ya que una vez egresando de la unidad hospitalaria, la sobrevida del injerto y la calidad de vida dependerán de gran manera del cumplimiento del régimen terapéutico en sus diferentes aspectos.

El personal de enfermería del área de trasplantes del Hospital General de México ha realizado un manual titulado "*Manual del Paciente Trasplantado*" cuyo objetivo es proporcionar información sobre su rutina diaria del cuidado de su salud, tales como: medicamentos, control de peso, presión arterial así como reconocer problemas que necesitan atención médica inmediata entre otras actividades.

Dicho manual se le proporciona al paciente una vez que se considere un estado cognitivo adecuado post quirúrgico y que tenga la capacidad de leer y escribir. Debemos considerar a su cuidador primario como apoyo para la comprensión de este manual a su paciente. El personal de enfermería representa un papel importante para el análisis de este manual pues está capacitado para resolver cualquier duda que llegue a surgir en el paciente o familia respecto a los cuidados que deberá realizar en casa a lo largo de toda su vida.

El conocimiento que dicen adquirir los pacientes queda enmarcado meramente como conocimiento empírico, ya que el manual no permite evaluar que tanto conocimiento alcanzan los pacientes en relación a la importancia al apego a su tratamiento.

El conocimiento adquirido y otros factores sobre los cuidados hacia su persona determinarán en gran parte el grado de apego al tratamiento que conllevará a una evolución y calidad de vida y sobrevida del injerto.

**\*\*Aunque en algunos momentos del documento se hace alusión a la adherencia – por razones de las fuentes consultadas-, en este trabajo se estudió el apego al tratamiento.**

### 3. Objetivos

- Identificar el apego al tratamiento en pacientes con trasplante renal.
- Aplicar el conocimiento en las técnicas procedimientos y métodos específicos de Enfermería en el cuidado al paciente de trasplante renal.
- Ampliar la comprensión sobre contenidos particulares relacionados con la salud, el cuidado, la persona o el entorno de un paciente trasplantado Renal en relación con el apego a su tratamiento.
- Profundizar en el conocimiento de técnicas procedimientos y métodos específicos de Enfermería en el cuidado al paciente Trasplantado Renal.
- Informar sobre problemas de salud, tratamientos o contextos sociales que involucren o influyan en el tratamiento de estos pacientes.
- Describir las barreras que encuentran los pacientes con trasplante renal para adherirse al tratamiento inmunosupresor.

#### **4. Metodología**

Se utilizó el método heurístico como estrategia para dar una resolución al apego al tratamiento en pacientes con trasplante renal basado en experiencias previas con problemas similares, a través de cuatro etapas;

##### **Analizar y definir el problema**

Destacar la importancia que tiene el apego al tratamiento del paciente trasplantado desde el punto de vista de enfermería. Ya que una adecuada adherencia le permitirá mejor calidad de vida a los pacientes y mayor sobrevida al injerto renal.

##### **Definir la estrategia a seguir para llevar a la solución y llevarla a la práctica**

Se realizó una investigación documental con el fin de tener la suficiente información que fundamente la solución a la problemática identificada.

##### **Definir alternativas de solución al problema y seleccionar el mejor**

En donde la elaboración y aplicación del plan de cuidados de enfermería es una estrategia que se ofrece alternativas para solucionar el problema, ya que el plan de cuidados de enfermería ofrece la oportunidad de diseñar las estrategias necesarias para dar una solución a los problemas reales o potenciales identificados y evaluar los resultados de la intervenciones de enfermería.

##### **Comprobar la pertinencia de la solución seleccionada**

Se propone realizar un trabajo de investigación para observar la efectividad del plan de cuidados de enfermería como estrategia educativa para mejorar el apego al tratamiento de los pacientes con trasplante renal.

## 5. Contenido Temático

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Todas las guías consultadas<sup>4,5</sup>, incluidas las actuales guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012, publicadas en enero de 2013<sup>6</sup>, han confirmado la definición de ERC (independientemente del diagnóstico clínico) como la presencia durante al menos TRES MESES de:

- FGe (filtrado glomerular estimado) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- O lesión renal.

La lesión renal se puede poner de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o a través de técnicas de imagen.

En España se estimó que el 9,24 % de la población adulta padece algún grado de ERC, siendo el porcentaje sobre la población general del 6,83 % con ERC en estadios 3-5. La prevalencia de la ERC aumenta por el envejecimiento de la población, el incremento de la prevalencia de sus factores de riesgo, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) o la obesidad y, obviamente, por su diagnóstico precoz. Se estima que la terapia sustitutiva renal consume el 2,5 % del presupuesto del Sistema Nacional de Salud y más del 4 % de Atención Especializada<sup>2</sup>.

Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica

El modelo conceptual continuo de la ERC<sup>7</sup> incluye factores de riesgo para cada una de sus fases, que se clasifican en factores de susceptibilidad, iniciadores, de progresión y de estadio final (tabla 1). Algunos factores de riesgo pueden ser a la vez de susceptibilidad, iniciadores y de progresión, como por ejemplo la HTA.<sup>31</sup>

---

**Factores de susceptibilidad: incrementan la posibilidad de daño renal**

Edad avanzada  
Historia familiar de ERC  
Masa renal disminuida  
Bajo peso al nacer  
Raza negra y otras minorías étnicas  
Hipertensión arterial  
Diabetes  
Obesidad  
Nivel socioeconómico bajo

---

**Factores iniciadores: inician directamente el daño renal**

Enfermedades autoinmunes  
Infecciones sistémicas  
Infecciones urinarias  
Litiasis renal  
Obstrucción de las vías urinarias bajas  
Fármacos nefrotóxicos, principalmente AINE  
Hipertensión arterial  
Diabetes

---

**Factores de progresión: empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal**

Proteinuria persistente  
Hipertensión arterial mal controlada  
Diabetes mal controlada  
Tabaquismo  
Dislipemia  
Anemia  
Enfermedad cardiovascular asociada  
Obesidad

---

**Factores de estadio final: incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal**

Dosis baja de diálisis (KtV)<sup>a</sup>  
Acceso vascular temporal para diálisis  
Anemia  
Hipoalbuminemia  
Derivación tardía a Nefrología

---

Tabla 1 - Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica

**AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **ERC:** enfermedad renal crónica. <sup>a</sup>KtV: K = depuración de urea en el dializador; t = tiempo; V = volumen de distribución de la urea. La cifra resultante se utiliza para cuantificar la suficiencia de la dosis de diálisis.

## **CAPITULO I. TRASPLANTE RENAL**

El trasplante renal consiste en extraer un riñón sano de un donador por medio de un procedimiento quirúrgico, para posteriormente colocarlo (trasplantarlo) en el receptor (paciente renal); se unen los vasos sanguíneos y el uréter del riñón del donador a los vasos sanguíneos y vejiga del receptor, el riñón es colocado en la parte anterior de la cavidad pélvica; los riñones del receptor permanecen en su sitio.<sup>4</sup>

El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica terminal debido a su clara ventaja con otras formas de terapia sustitutiva, tanto en la calidad de vida como en la reinstalación a la vida productiva de los pacientes.<sup>5</sup>

La historia del trasplante renal se remonta a principios del siglo XX cuando luego de múltiples intentos experimentales en animales, Medawar en 1940 expuso su hipótesis según la cual el resultado de un trasplante de tejido o de órgano depende del fenómeno inmunitario, es decir, de una reacción biológica que se caracteriza por la presencia de un antígeno capaz de provocar en el organismo la aparición de un anticuerpo.

Los avances quirúrgicos y médicos, así como el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores hacen posible en muchos centros hospitalarios, llevar a cabo el trasplante renal de forma exitosa mediante el trabajo multidisciplinario de médicos, investigadores, enfermeras y pacientes.

### ***Tipos de Trasplantes***

De forma específica, la clasificación del trasplante renal se da de acuerdo al tipo de donador renal:

1. **Trasplante renal de donador vivo relacionado (TRDVR):** existe un lazo de consanguinidad, por ejemplo: hermano a hermano o padre a hijo, etc.
- 1.1 **Trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado (TRDVER):** en estos casos no existe un lazo de consanguinidad, pero sí un compromiso emocional de llevar a cabo la donación; por ejemplo, los trasplantes entre esposos.
- 2 **Trasplante renal de donador cadavérico (TRDC):** cuando el donador constituye un paciente con muerte cerebral (también conocido como donador fallecido)

## Trasplante renal de donante vivo

Una vez comprobada en la evaluación que el candidato es apto para el trasplante, es conveniente valorar si existe en el entorno familiar opciones reales para el TR de vivo sobre todo si el paciente es joven. Se trata de una excelente opción terapéutica para el tratamiento de la IRCT.<sup>6</sup>

Su utilización se justifica por la escasez de órganos de cadáver en relación con la demanda, el escaso riesgo para el donante y los mejores resultados de supervivencia del paciente y del injerto. Además permite efectuarlo de forma protocolizada y/o en régimen de pre diálisis o tras una corta estancia en diálisis lo que reduce de forma significativa la morbilidad asociada a la diálisis y mejora aspectos de carácter escolar, laboral, reduce costes, etc.

Al valorar a los posibles donadores inicialmente deberá establecerse la compatibilidad entre el donador y el receptor del TR mediante la determinación del grupo sanguíneo ABO, número de haplotipos compartidos en casos de donadores vivos relacionados, así como "mismatches" o disparidades antigénicas, Antígenos Leucocitarios Humanos (*Human Leukocyte Antigen* HLA) en casos de donador vivo no relacionado y donador fallecido, y realización de prueba cruzada. Cuando se tienen varios posibles donadores vivos relacionados compatibles, se seleccionará al que comparta más haplotipos y tenga la edad más conveniente. En general se prefieren los donadores que están relacionados biológicamente a aquellos emocionalmente relacionados. El donante será sometido a un protocolo de estudio o evaluación rigurosa y por etapas empezando con los exámenes generales y la prueba cruzada, dejando para más adelante las exploraciones más sofisticadas como la arteriografía, angio tomografía computarizada (angio TAC) o angio resonancia (angio RMN). Es necesario esclarecer cuanto antes la posibilidad de una contraindicación como disminución en el aclaramiento de creatinina, proteinuria y/o hematuria, hipertensión arterial, diabetes, obesidad y antecedentes de cáncer, litiasis o hepatitis para no continuar los estudios.

En la actualidad se usa de forma creciente la nefrectomía laparoscópica del donante porque ofrece ventajas respecto a la cirugía abierta en cuanto a que disminuye el dolor postoperatorio, reduce la estancia hospitalaria y el tiempo de recuperación, así como las secuelas físicas a largo plazo. Los resultados de supervivencia son en general excelentes y superiores a los diez años en un 17 a 20% a los procedentes de donante cadáver.

## **Trasplante renal de donante cadavérico**

Si el receptor no dispone de la opción de un posible donante vivo será incluido en lista de espera de trasplante cadavérico y la selección se realizará habitualmente atendiendo al grado de compatibilidad del grupo sanguíneo ABO y disparidades antigénicas HLA. También se valorarán otros aspectos como diferencia de edad o de Índice de Masa Corporal entre donante y receptor, tiempo en lista de espera de trasplante, grado de sensibilización, si se trata de un primer trasplante renal o de un segundo o un tercero, etc.

Los factores que más influyen en la supervivencia del injerto son el grado de compatibilidad HLA (mejor en pacientes HLA idénticos seguido de los que comparten un haplotipo y finalmente en los que no presentan compatibilidad alguna HLA), la isquemia fría y la función renal retardada del injerto, el tipo de inmunosupresión, la incidencia de rechazo agudo y el efectuar el trasplante en situación de prediálisis. Una vez seleccionado el receptor se efectuará la prueba cruzada, que pretende identificar anticuerpos presentes en el receptor, en concentración clínicamente relevante y con actividad citotóxica (funcionales), que pudieran ocasionar un rechazo hiperagudo o agudo acelerado y se llevará a cabo todo el protocolo de evaluación pre quirúrgico.

## **Procedimiento Quirúrgico**

La técnica del trasplante renal ha sufrido cambios a lo largo del tiempo. La colocación del injerto es habitualmente en la cavidad peritoneal y de forma extra peritoneal; con esto se evita llevar a cabo la nefrectomía de los riñones nativos, una duda que frecuentemente tienen los pacientes que recibirán un riñón. Actualmente se reconocen dos tiempos quirúrgicos: el primero llamado vascular y el segundo denominado urológico. El *tiempo vascular* consiste en la anastomosis vascular, habitualmente término- lateral de los vasos del donador con la arteria y vena iliaca común o iliaca externa en el caso de los adultos o con la aorta y cava en los niños. Las anastomosis término-terminal técnicamente son difíciles de realizar y tienen una alta probabilidad de sufrir trombosis, por lo que actualmente son pocos los centros que la llevan a cabo. El *tiempo urológico* consiste en la anastomosis del uréter con la pared de la vejiga del receptor mediante una técnica de antirreflujo o directamente al uréter del receptor; esta última de mayor dificultad técnica ya que requiere la nefrectomía ipsilateral.<sup>5</sup>

## CAPITULO II. INMUNOSUPRESIÓN

Inmunosuprimir se define como la acción de reducir o evitar la respuesta inmune a través de agentes externos, los que inhiben o bloquean uno o varios pasos de esta respuesta. Es así como el sistema inmune ha logrado ser manipulado desde el exterior por fármacos que inciden directamente sobre las células inmunitarias, produciendo múltiples efectos, que abarcan desde interferencias en las rutas de activación o diferenciación celular hasta la inducción de muerte celular.<sup>7</sup>

La terapia inmunosupresora empleada en receptores de trasplante tiene el objetivo de proteger el injerto de la respuesta inmunológica generada por parte del huésped. El éxito logrado en el transcurso de las últimas dos décadas en la supervivencia de receptores e injertos, ha dependido en gran medida del desarrollo y uso clínico de fármacos inmunosupresores de probada eficacia. Empero el enorme beneficio que han representado, el reto continúa para mantener un balance adecuado entre la protección inmunológica del injerto y la minimización de las consecuencias adversas derivadas de su indispensable utilización a largo plazo. La terapia inmunosupresora actual de mantenimiento en receptores de trasplante renal consiste habitualmente en la administración de un inhibidor de calcineurina, un agente antiproliferativo, como adyuvante, y esteroides. La adición de terapia de inducción, con modalidades biológicas de anticuerpos mono o policlonales, proveen un mayor grado de inmunosupresión y su empleo adquiere gran relevancia en pacientes con mayor riesgo inmunológico. En una etapa más reciente, los inhibidores del blanco de Rapamicina han sido introducidos en varios esquemas después de probar su eficacia en múltiples protocolos. La incidencia de rechazo agudo ha alcanzado sus más bajos índices históricos y los resultados alcanzados en muchos centros de trasplante del mundo son excelentes, derivados en gran medida de la combinación juiciosa de estos fármacos, evaluados en una gran variedad de estudios.

El empleo crónico de estos fármacos conlleva riesgos inherentes que se traducen en riesgos incrementados para el desarrollo de infecciones y neoplasias, entre otros. Así, mientras se esperan nuevos avances derivados de una gran profusión de estudios de investigación y protocolos clínicos con nuevas drogas inmunosupresoras y compuestos biológicos, encaminados a obtener tolerancia o lo más cercano a este propósito, deberemos ser capaces de continuar mejorando la vida funcional de la mayoría de los injertos y, desde luego, de sus receptores, "individualizando" (de acuerdo con los riesgos de cada paciente) el empleo de los agentes inmunosupresores disponibles para inducción y mantenimiento.<sup>8</sup>

### **Concepto de respuesta inmunitaria**

La respuesta inmunitaria comprende una serie de reacciones celulares cuya misión es defender la integridad del organismo frente a sustancias de diversos orígenes (antígenos), que pueden formar parte de otros organismos vivos o no. En ocasiones, esta reacción no es específica del antígeno que la provoca (respuesta innata o natural), pues no queda «memoria inmunológica». Sin embargo, en la mayoría de los casos la respuesta inmunitaria es específica de un determinado antígeno, gracias a la existencia de dos estructuras moleculares capaces de reconocer un antígeno concreto. Estas dos estructuras son la inmunoglobulina de superficie de los linfocitos B y el receptor antigénico de los linfocitos T (TCR) (por *T cell receptor*). Valiéndose de ellas, los linfocitos T y B controlan su propia activación y la de otros elementos celulares que carecen de estructuras de reconocimiento del antígeno. Además, los linfocitos son capaces de guardar «memoria inmunológica», procurando una reacción más rápida e intensa ante un segundo contacto con el mismo antígeno.<sup>9</sup>

Los genes que codifican las regiones variables de las inmunoglobulinas y del TCR se recombinan al azar durante la maduración de los linfocitos, originando una diversidad molecular de tal magnitud que permite el reconocimiento de cualquier antígeno imaginable. Dado que en este contexto se incluye también los antígenos del propio organismo (auto antígeno), es necesario que el sistema inmunitario genere mecanismos de control que eviten la reacción contra estos autos antígenos. Además, el sistema inmunitario debe controlar en todo momento la intensidad y la duración de sus respuestas frente a los agentes extraños, minimizando la posible lesión de los tejidos que rodean el foco inflamatorio. De hecho, el sistema inmunitario consume la mayor parte de su energía en procurar estos mecanismos de control.

El fracaso de los mecanismos de la respuesta inmunitaria lleva consigo la producción de fenómenos autoinmunes y de reacciones alérgicas de diverso tipo y grado, haciendo necesaria la intervención terapéutica para deprimir, en la medida de lo posible, la activación de los elementos celulares del sistema inmunitario. Existe otra situación en que se precisa suprimir la respuesta inmunitaria: el trasplante de órganos o tejidos. Éstos son introducidos en el organismo para suplir la deficiencia de órganos propios, pero el sistema inmunitario los reconoce como extraños y procura eliminarlos.

Estas situaciones clínicas han estimulado la producción de sustancias que supriman o, al menos, depriman la reacción inmunitaria: *fármacos inmunodepresores*.

Otras veces, por el contrario, el organismo carece de recursos inmunitarios en cantidad o en variedad suficientes para contrarrestar la penetración de agentes externos (virus, bacterias, etc.) o la generación de células tumorales en su propio organismo. En estos casos nos encontramos ante una inmunodeficiencia y precisaremos agentes que incrementen la respuesta inmunitaria: *fármacos inmuno estimulantes*.

### ***Activación de la respuesta inmunitaria***

Las células y moléculas del sistema inmunitario no desarrollan siempre todo su potencial biológico, sino que funcionan de forma coordinada para la eliminación de los agentes externos. Muchas veces bastan las barreras físicas para impedir una infección. En otros casos, la inmunidad innata resuelve la situación. Sólo en pocas ocasiones se precisa una respuesta adaptativa más compleja que complete el trabajo de los otros mecanismos. Esta respuesta adaptativa frente a un antígeno concreto requiere un elemento esencial para su puesta en marcha: el reconocimiento del antígeno por una célula Th específica. Para que ello tenga lugar, el antígeno debe ser cortado en pequeños fragmentos por la maquinaria lisosómica de la célula presentadora (procesamiento). En las denominadas células presentadoras de antígeno (monocito-macrófago, célula dendrítica y célula B), los péptidos resultantes de la digestión del antígeno se colocarán en una hendidura existente entre las dos cadenas de la molécula MHC de clase II y así serán trasladados hasta la membrana celular para ser expuestos a los linfocitos T (presentación). De esta forma podrán ser reconocidos por el linfocito Th, el cual también puede reconocer directamente (sin necesidad de procesamiento) moléculas de histocompatibilidad alogénicas MHC, como las existentes en las células de un órgano trasplantado.

Tras el reconocimiento del antígeno, el linfocito T se activa produciendo en primer lugar IL-2, la cual puede estimular las células linfoides del entorno, incluyendo el propio linfocito Th que la produce. A su vez, si el antígeno es presentado por un macrófago, éste segregará dos citocinas: la IL-1, que potencia la producción de IL-2, y la IL-12, que promueve la diferenciación del linfocito célula Th1, secretora de IFN-g, TNF-a, TNF-b, GM-CSF, etc. (fig. 23-1). Estas citocinas tienen capacidad citotóxica directa (TNF-a y TNF-b) y activan otros subtipos celulares (el IFN-g a los macrófagos y la IL-2 a las células NK y Tctl).

Cuando la célula que presenta el antígeno al linfocito Th es una célula B, el primero se diferencia a célula Th2 secretando factores que estimulan la propia célula B (IL-2 en un primer momento; luego, IL-4, IL-5 e IL-6) inhiben la diferenciación hacia Th1 (IL-10). La célula B activada prolifera y se diferencia a célula plasmática secretora de anticuerpos. Estos anticuerpos pueden unirse al antígeno en suspensión, facilitando su aclaramiento por las células fagocíticas. También pueden reconocer antígenos sobre células diana y provocar efectos citotóxicos mediante activación del sistema de fijación de células NK y fagocíticas (citotoxicidad mediada por anticuerpos). También desempeñan un papel importante en la respuesta inmunitaria otros mediadores cuya misión es reclutar nuevos elementos celulares al foco inflamatorio. Así, algunas citocinas (TNF-a, IL-1 e IL-6) incrementan la expresión de diferentes moléculas de adhesión intercelular en las células endoteliales de los capilares sanguíneos de la zona, lo cual permite la extravasación de los leucocitos. Posteriormente, diferentes factores quimiotácticos (subproductos C3a y C5a del complemento, la IL-8 y el leucotrieno 4 de los mastocitos) atraen a los leucocitos extravasados hacia el centro del foco inflamatorio.

De esta manera se producirá la eliminación del agente extraño (microorganismo, trasplante alogénico o célula tumoral), a no ser que existan factores que interfieran en los fenómenos descritos (inmunodeficiencias o fármacos inmunosupresores).

## CAPITULO III. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

### 1.-Uso de esteroides en Pacientes sometidos a Trasplante Renal

- a) Existen diferentes esquemas de administración de esteroides, pero básicamente todos coinciden en el inicio de Metilprednisolona a dosis de 1 g. intravenosos en bolo en el día 0 al 3 de efectuado el trasplante, finalmente se continúa con una dosis de mantenimiento con Prednisona a dosis V.O., de 1-2 mg/kg/día con reducción de 5 mg cada 4to día hasta alcanzar una dosis diaria de 10-15 mg/día, dosis que se mantiene hasta el año pudiendo reducirse a 7.5 y 5 mg en 24 hrs.
- b) En caso de no obtener respuesta clínica con el uso de Metilprednisolona como: mejoría en los volúmenes urinarios, disminución del dolor, desaparición de fiebre o disminución de creatinina, debemos suponer que nos encontramos ante la posibilidad de un rechazo resistente a esteroides, la cual se deberá confirmar con biopsia y de ser positivo se iniciará tratamiento con algún tipo de inmunoglobulina.
- c) En población pediátrica trasplantada los expertos mencionan que es recomendable a corto-mediano plazo una reducción y eliminación de los esteroides por el riesgo de desarrollar retraso en el crecimiento derivado del tratamiento crónico.<sup>4</sup>

### 2.-Uso de Azatioprina y Micofenolato en Pacientes sometidos a Trasplante Renal

- a) Dosis de Azatioprina en adultos receptores de trasplantes: dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, el primer día de tratamiento como inducción, puede administrarse vía oral una dosis de hasta 5 mg/kg/día.
- b) La dosis de Azatioprina de mantenimiento varía de 1-4 mg/kg/día (usualmente 1.5 a 2 mg/kg/día) y debe ajustarse de acuerdo con los requerimientos clínicos y a la tolerancia hematológica, la dosis en niños para trasplantes: 2g/kg/día. La evidencia indica que la terapia con Azatioprina debe mantenerse indefinidamente, debido al riesgo de rechazo del injerto.
- c) La dosis de Micofenolato habitual es de 1.5-3 g al día, repartido en 2 o 3 tomas, con niveles plasmáticos entre 2-4 ng/ml. Convencionalmente en adultos 2 g al día.
- d) En los niños la dosis del micofenolato se calcula en 1200 mg por metro cuadrado de superficie corporal.
- e) Generalmente el compuesto de micofenolato es bien tolerado y fácil de tomar, puede ser responsable de algunos efectos gastrointestinales al inicio del tratamiento, que disminuyen con el ajuste transitorio, no se recomienda su uso durante el embarazo.

### 3.- Tratamiento de inducción en Pacientes Receptores de Trasplante Renal

- a) El Daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD-25, su vida media es de 3 semanas. El Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humanizado) anti (CD25), con una vida media de 2 semanas, el empleo de

ambos lo avalan varios estudios por su acción dosis-beneficio; así como su costo – efectividad.

- b) La dosis de Daclizumab es de 1mg/kg. disuelto en 50 ml de solución fisiológica glucosada para pasar de 15 a 30 minutos, en el pre trasplante de máximo 24 hrs. Previas hasta 1 hora antes de la reperfusión renal, luego cada 14 días hasta completar un total de 5 dosis. Dos dosis, la primera pre trasplante y la segunda entre el día 7 a 10, también mantienen su eficacia y disminuyen el costo de su empleo.
- c) El Basiliximab, utiliza en dos dosis de 20 mg cada una, la primera se administra mínimo 4 hrs. en el pre trasplante disuelto en 50 ml de solución fisiológica o glucosada para pasar de 20 a 30 minutos, la segunda dosis se aplica de manera semejante al 4° día del pos trasplante.
- d) Al comparar los anticuerpos monoclonales contra los policlonales, no tienen diferencias significativas en cuanto a su efectividad en la prevención del rechazo agudo o temprano.

#### 4.-Inhibidores de la Calcineurina

- a) La Ciclosporina A y el Tacrolimus constituyen los dos inhibidores de calcineurina disponibles en el mercado, con un mecanismo de acción común y con un perfil de seguridad similar.
- b) La dosis inicial de ciclosporina recomendada es de 8-12 mg/kg/día, dividida en dos tomas por vía oral.  
La dosis para niños y diabéticos es mayor 10-14 mg/kg/día. Vía Oral.  
La dosis I.V. recomendada es un tercio de la que se utiliza por vía oral. En caso de donante vivo, se puede iniciar la administración 1 a 5 días pos trasplante.
- c) Los niveles sanguíneos de ciclosporina recomendados para los primeros tres meses son entre 250 y 300 ng/ml.  
Después de tres meses los valores sanguíneos de ciclosporina oscilan entre 150 y 200 ng/ml.
- d) La ciclosporina es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P-450; por lo tanto, medicamentos que inhiben o inducen esta vía enzimática, pueden aumentar o disminuir los niveles de esta droga. En los niños se metaboliza más rápidamente y por esto se necesitan dosis mayores.
- e) Aumentar la dosis de la droga en el último trimestre del embarazo, debido al metabolismo por el hígado del feto.
- f) La dosis inicial de Tacrolimus recomendada varía de 0.1 a 0.3 mg/kg/día, vía oral, dividida en dos dosis diarias. La dosis I.V. recomendada es de 0.025 a 0.075 mg/kg/día en infusión continua durante 24 hrs. En ambos casos el ajuste de la dosis se hace según las concentraciones séricas.
- g) Los niveles recomendados para el primer mes pos trasplante son entre 10 y 15 ng/ml. Hasta el tercer mes de 10 a 12 ng/ml. Del cuarto al 6° mes entre 8 y 10, del 7° al 12° entre 6 y 10 ng/ml. A partir del año se deben mantener niveles de tacrolimus entre 6 y 8 ng/ml.

- h) La dosis pediátrica debe ajustarse por kg de peso y la única indicación para no usar tacrolimus como inmunosupresor primario en este grupo de edad, es la presencia de efectos adversos.

#### 5.-Anticuerpos Policlonales

- a) Los anticuerpos policlonales, globulinas antitimocito (AGT) y globulina antilinfocito (ATGAM), se encuentran indicados en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente y/o rechazo vascular.
- b) La incidencia de las reacciones adversas, posterior a la administración de anticuerpos policlonales son controlables y muchos pacientes pueden completar el protocolo terapéutico sin el desarrollo de más significativos problemas requiriendo únicamente antihistamínicos para liberarse de los síntomas.
- c) Una mayor incidencia de complicaciones infecciosas se han repostado en muchos estudios con estos anticuerpos policlonales; de particular importancia la infección por citomegalovirus, por lo que se ha recomendado la administración rutinaria de Valganciclovir durante el periodo de tratamiento para disminuir la incidencia.
- d) La dosis de ATGAM es de 10 -15 mg/kg/día y la de AGT de 1-1.5 mg/kg/día.
- e) Se deben preparar aforándolas en 250 a 500 cc de solución salina al 0.9 %,evitar las soluciones con glucosa o heparina; porque pueden generar agregados de proteínas, se deberá pasar por una vía central.
- f) La primera dosis pasará en 6 horas y las dosis posteriores en 4 horas, con pre medicación 30 minutos antes (Hidrocortisona 100 mg/IV/DU, Paracetamol 500 mg VO/DU, Difenhidramina 50 mg/IV/DU).  
El esquema será de 5 a 14 días dependiendo de la respuesta esperada para revertir el rechazo del injerto.
- g) Se vigilará estrechamente al paciente; mediante el monitoreo de leucocitos y plaquetas para detectar oportunamente los efectos colaterales, así como la presencia de infecciones agregadas durante el tratamiento.

#### 6.-Conversión de un calcineúrinico a sirolimus en los pacientes con trasplante renal

- a) En la actualidad existen dos pautas generales para el uso de sirolimus:”Conversión” y como inmunosupresor “de novo” la primera es como inmunosupresor de relevo para el retiro de calcineúrinicos, la segunda aún sin muchas referencias.
- b) La conversión se realiza de la siguiente manera: El día de la conversión el paciente toma su dosis habitual de calcineúrinico, esteroide y antimetabolito, cuatro horas después se realiza la toma de sirolimus a dosis de impregnación de 6

mg como dosis única, el paciente suspende de forma definitiva el calcineúrinico, ya no tomando la dosis de la tarde, al día siguiente el paciente solo tomará sirolimus a dosis de 2 mg. Con su esteroide y su antimetabolito, ajustándose posteriormente la dosis de sirolimus según los niveles séricos, que se realizan una vez por semana con la finalidad de mantener niveles séricos de entre 8-12 ngs/ml.

- c) Para la conversión de un calcineúrinico a un protocolo de sirolimus, será principalmente por nefropatía crónica. Se considerará a la creatinina sérica y a la proteinuria en orina de 24 horas, como herramientas útiles para tomar decisiones terapéuticas.
- d) La biopsia renal determina la conducta a seguir para la conversión a sirolimus.

## CAPITULO IV. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Dado el papel central de las células T en la regulación de la respuesta inmunitaria, la mayor parte de las técnicas de inmunosupresión están dirigidas a modular la función de estas células. Hasta comienzos de la década de los ochenta, la inmunosupresión se basaba en el empleo de fármacos citotóxicos y antimetabólicos, cuyos efectos, en líneas generales, eran bastante inespecíficos.<sup>9</sup>

*Fármacos que se fijan a Inmunofilinas*

### Ciclosporina

#### a) Características químicas

Es un antibiótico aislado del hongo *Tolypocladium inflatum gams*. Está formado por 11 aminoácidos en disposición cíclica, varios de los cuales son N-metilados; la cadena lateral no saturada de la N-metil-L-treonina de la posición 1 y los aminoácidos 2, 3 y 11 son necesarios para la actividad inmunodepresora; uno de los aminoácidos (el C9) era desconocido hasta el aislamiento de la ciclosporina. Es insoluble en agua, pero soluble en varios solventes orgánicos y en lípidos.

#### b) Acciones farmacológicas y mecanismos de acción

Su acción fundamental es inhibir la activación de las células T-CD4+ en respuesta a los diversos estímulos: antígenos, mitógenos, etc. Esto se debe a su capacidad de bloquear la transcripción génica de IL-2 y otras citocinas, una vez reconocido el antígeno por el linfocito, cuando el fármaco entra en contacto con él en las fases más tempranas del proceso de activación. Dado el papel fundamental de las células Th en la siguiente proliferación y diferenciación clonal, se comprende que la ciclosporina amortigüe o suprima: a) respuestas citotóxicas directamente mediadas por células, como rechazo de injertos y trasplantes, reacciones de injerto contra hospedador en los casos de trasplante de médula ósea y algunas enfermedades autoinmunes, y b) algunas de las respuestas mediadas por anticuerpos, las dependientes de la activación de linfocitos Th2.

Para que la ciclosporina sea eficaz tiene que actuar en fases muy tempranas, antes que se inicie la respuesta inmunitaria o muy precozmente, si ésta se acaba de iniciar. Una vez que las células T han sido activadas y ya están comprometidas en el proceso de proliferación, la ciclosporina pierde mucha eficacia. Así, bastan concentraciones inferiores a 500 ng/ml de ciclosporina para suprimir la respuesta proliferativa de la célula T al antígeno en la fase preactivadora, mientras que, una vez activadas las células T, son necesarias concentraciones superiores a 3.000 ng/ml, no alcanzables en la clínica humana, de ahí la necesidad de iniciar tempranamente la administración del fármaco en previsión de un rechazo, siendo necesario entonces mantener unos niveles plasmáticos de 100-200 ng/ml.

La ciclosporina se fija selectivamente a una proteína citoplásmica, la ciclofilina, que tiene actividad rotamasa: cataliza la isomerización lenta *cis-trans* de enlaces peptídicos de

prolina y acelera determinados pasos de velocidad lenta en el plegamiento de proteínas que contienen prolina. La ciclofilina pertenece a una familia de rotamasas, denominadas inmunofilinas, que participan en el plegamiento de proteínas implicadas en el crecimiento celular. El complejo ciclosporina-ciclofilina se une a la calcineurina, fosfatasa que, activada por el calcio, es responsable de la migración al interior del núcleo de los factores de regulación nuclear NF-ATc. Normalmente la calcineurina desfosforila al NF-ATc (probablemente también al NF-ATp), que en la forma fosforilada no es capaz de entrar en el núcleo. La ciclosporina inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, lo cual supone un bloqueo de los mecanismos de transcripción de los genes que han de expresar linfocinas, y muy particularmente la IL-2, al impedir el paso del NF-ATc al interior del núcleo y bloquear la interacción con el NF-ATn a la altura del ADN.

El bloqueo de la síntesis de citocinas y de la expresión de sus receptores inhibe la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T, quedando inactivados los mecanismos de la respuesta inmunitaria.

Otras acciones de la ciclosporina pueden formar parte de su efecto inmunosupresor. La ciclosporina aumenta la expresión de la citocina TGF- $\beta$ , la cual inhibe tanto la proliferación de linfocitos T provocada por IL-2 como la producción de linfocitos T<sub>H</sub>1 en respuesta específica al antígeno. La ciclosporina también inhibe la actividad quimio táctica de ciertas inmunofilinas extracelulares.

### c) *Características farmacocinéticas*

Se administra por vía oral o IV. La fórmula oral (se presenta en solución o en cápsulas de gelatina) es una micro emulsión de ciclosporina dispersa en una mezcla de propilenglicol (solvente hidrófilo), mono, di y triglicéridos de aceite de maíz (solvente lipófilo), aceite de castor que actúa como surfactante y DL-tocoferol que actúa como antioxidante. Una vez ingerido, forma micromicelas que pueden ser absorbidas aunque no haya secreción biliar, a diferencia de la antigua formulación cuya absorción dependía estrictamente de la existencia de bilis. Con ello ha aumentado la biodisponibilidad oral y se ha reducido la variabilidad intra e interindividual en los parámetros de absorción.

El  $t_{máx}$  es de 1-1,5 horas y tanto la  $C_{máx}$  como el AUC son mayores respecto a la antigua formulación tanto en pacientes trasplantados (hígado, riñón o corazón) como en voluntarios sanos. El tipo de alimentación puede influir sobre la absorción: las comidas ricas en grasas reducen ligeramente la biodisponibilidad oral de las micromicelas de ciclosporina. A nivel intestinal, la ciclosporina es transportada por la glucoproteína P (producto del gen de resistencia múltiple MDR-1), lo que origina un aclaramiento oral, variable para los distintos individuos, que puede explicar, en gran parte, la variabilidad interindividual en la cinética de absorción.

En la sangre se distribuye rápidamente entre las células sanguíneas (60-70 %) y el plasma; en éste, sólo el 2 % está en forma libre y el 98 % unido a proteínas, fundamentalmente a lipoproteínas. Su volumen de distribución es alto, 4-8 l/kg.

Se fija a los tejidos, en algunos de los cuales alcanza concentraciones 2-10 veces superiores a las plasmáticas: hígado, riñón, algunas glándulas endocrinas, nódulos linfáticos, bazo y médula ósea. Entra en la circulación entero hepática. Se metaboliza casi por completo en el hígado mediante procesos de oxidación dependientes del citocromo P-450 (CYP3A4); ello explica la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas. Se conocen más de 30 metabolitos, algunos de los cuales presentan actividad inmunosupresora (10-20 %) y otros con capacidad tóxica. La  $t_{1/2}$  es de 25-30 horas. Puede experimentar metabolismo pre sistémico a la altura de la mucosa intestinal, por el mismo sistema del citocromo P-450, lo que contribuye también a explicar la variabilidad en la absorción oral de la ciclosporina en los distintos individuos y la influencia que sobre la absorción tienen algunos fármacos inductores como la fenitoína. Se excreta, en gran parte, por vía biliar, pero sólo el 1 % de forma activa. Por orina se elimina el 6 % de la dosis y sólo el 0,1 % de forma activa.

#### d) *Reacciones adversas e interacciones*

Al carecer de acción mielodepresora, son claras sus ventajas sobre los fármacos inmunodepresores con acción citotóxica. Tampoco frena el crecimiento óseo en los niños, como hacen los esteroides corticales, pero posee otros efectos secundarios que pueden ser graves. Destaca entre ellos la nefrotoxicidad, que guarda relación con la dosis, lo que a veces limita la posibilidad de administrar una dosis suficientemente inmunosupresora. Se caracteriza por una insuficiencia renal de aparición aguda o crónica, acompañada de incremento de creatinina; aunque es más frecuente en los trasplantes renales, puede aparecer en cualquier caso y en general es de carácter reversible. Se han señalado tres estadios: fibrosis intersticial difusa, toxicidad aguda (tubulopatía tóxica y congestión capilar peritubular) y toxicidad crónica (arteriopatía y fibrosis intersticial con atrofia tubular). La isquemia, la hipertensión grave y la administración de aminoglucósidos, anfotericina B, melfalán y trimetoprima pueden favorecer la aparición de nefrotoxicidad. La nefrotoxicidad asociada con ciclosporina se suele tratar con antagonistas del calcio, análogos de las prostaglandinas, pentoxifilina o antagonistas del tromboxano. La reducción de la dosis de ciclosporina deberá valorarse en función del riesgo de rechazo.

En el 50 % de los pacientes aparece hipertensión, en general asociada a retención de líquidos, y es independiente de la existencia de nefropatía e incluso del nivel del fármaco; es controlable con diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes, etc. Pueden aparecer convulsiones, especialmente en niños que han sufrido trasplante de médula ósea, reciben corticoides y presentan retención hídrica e hipertensión; las convulsiones pueden terminar en paro respiratorio; su tratamiento es el convencional con anticonvulsivantes.

Puede producir también hepatotoxicidad con elevaciones ligeras de transaminasas, reacciones gastrointestinales, temblor y parestesias (disestesias), hipertricosis (15-20 %), hiperplasia gingival, que responde al tratamiento con roxitromicina, hiperpotasemia (25 %), disminución en la secreción de insulina con aumento de la glucemia e hiperlipidemia que pueden requerir tratamiento. Durante la primera semana de tratamiento puede aparecer sensación de quemazón en las manos y los pies. Aunque por sí misma no es mutágena, se han descrito casos de tumores y alteraciones linfoproliferativas (1,5 %) que

se atribuyen al efecto inmunosupresor: entre ellas, carcinoma de células basales, sarcoma de Kaposi y linfomas. En animales no es teratógena y la experiencia en mujeres es escasa, pero no conlleva mayor riesgo que otros inmunosupresores.

*Interacciones farmacológicas.* Dada la frecuencia con que estos pacientes requieren tratamiento concomitante, las interacciones representan un problema clínico importante, debiendo intensificar la vigilancia del paciente y la monitorización de las concentraciones de ciclosporina para evitar consecuencias tóxicas o de rechazo.

#### e) *Aplicaciones terapéuticas*

*Trasplantes.* La ciclosporina muestra su máxima eficacia en la prevención del rechazo de trasplante, lo que ha permitido ampliar notablemente la utilización de esta técnica. Es frecuente administrarla asociada a otros fármacos o técnicas inmunodepresoras (glucocorticoides, azatioprina, irradiación linfóide o anticuerpos monoclonales), con lo que se consigue reducir la dosis y el riesgo de toxicidad.

Se utiliza en los trasplantes de órganos (riñón, corazón, pulmón, hígado y páncreas) tanto de manera profiláctica como terapéutica cuando se inicia un episodio de rechazo. Se inicia la administración oral 4-12 horas antes del trasplante con una dosis de 10-15 mg/kg y se mantiene esta dosis diaria repartida en dos tomas, durante 1-2 semanas; si el trasplante se encuentra estabilizado, se disminuye la dosis de forma gradual, en función de los niveles sanguíneos, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2-6 mg/kg/día. Cuando se administra junto a otros inmunosupresores pueden usarse dosis más bajas.

*Enfermedades autoinmunes.* En la *uveítis* intermedia o posterior en fase activa, de naturaleza no infecciosa y resistente a los corticosteroides, mejora la agudeza visual y reduce el proceso inflamatorio ocular con dosis de 5-7 mg/kg/día. Estas dosis deben reducirse en la terapia de mantenimiento a la dosis mínima eficaz, vigilando la evolución de la función renal. También puede ser útil para tratar la *uveítis de la enfermedad de Behçet*.

La *psoriasis grave* que no responde al tratamiento convencional puede tratarse con dosis bajas de ciclosporina, inicialmente 2,5 mg/kg/día, que pueden duplicarse al mes si no ha habido mejoría; si el paciente no obtiene respuesta a las 6 semanas, debe retirarse el fármaco.

La ciclosporina sola o asociada a glucocorticoides está indicada en el *síndrome nefrótico* secundario a nefropatía de cambios mínimos, glomérulo esclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa, en pacientes resistentes o que no toleran los glucocorticoides. No debe excederse la dosis de 5 mg/kg/día. El tratamiento de la *artritis reumatoidea* asocia la ciclosporina a dosis bajas (3- 5 mg/kg/día) con glucocorticoides y/o antiinflamatorios no esteroideos, también a dosis bajas, siendo preciso esperar 6-12 semanas para valorar su eficacia, debiendo suspenderse la ciclosporina si tras 6 meses de tratamiento no se ha obtenido respuesta. En la *dermatitis atópica* grave se pueden administrar 2,5-5 mg/kg/día durante un máximo de 8 semanas.

## Tacrólimo (FK506)

### a) *Acción inmunodepresora*

Es un macrólido obtenido de *Streptomyces tsukubaensis*, de carácter lipófilo, prácticamente insoluble en agua. Presenta una actividad inmunodepresora similar a la de la ciclosporina, pero es unas 100 veces más potente que ella para inhibir la producción de IL-2 e IFN $\gamma$  la activación de las células T. A pesar de la diferencia estructural con la ciclosporina, su mecanismo de acción es similar. En el citoplasma de las células se une a las inmunofilinas denominadas «proteínas fijadoras de FK» (FKBP: *binding proteins*) que, al igual que las ciclofilinas, tienen actividad rotamasa. El complejo tacrólimo-FKBP-inmunofilinas se fija a la calcineurina inhibiendo su actividad fosfatasa y dando lugar, como consecuencia, a los mismos efectos moleculares y biológicos que las ciclosporinas (v. II, A, 1.2).

### b) *Características farmacocinéticas*

Se administra por vía oral o IV. Dado que los alimentos interfieren con la absorción, la biodisponibilidad oral presenta gran variabilidad interindividual, siendo como promedio del 25 %. En pacientes con sonda nasogástrica, el contenido de las cápsulas puede administrarse por esta vía, alcanzándose de hecho concentraciones adecuadas en sangre. Gracias a su lipo solubilidad se distribuye ampliamente por el organismo (VD: 18,5 l/kg). La concentración en sangre total es de 10 a 30 veces superior a la concentración plasmática; también es mayor en pulmón, bazo, corazón, riñón y páncreas. En su práctica totalidad se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P-450 (CYP3A), también presente en la mucosa intestinal. La semivida plasmática varía de 6 a 12 horas. Los metabolitos se excretan por la bilis y representan el 25 % de la concentración del fármaco. El grado de función hepática condiciona la eliminación del fármaco. En este sentido es importante tener en cuenta que los niños van a necesitar dosis/kg más altas que los adultos para alcanzar las mismas concentraciones y que en situación de disfunción hepática será necesario ajustar la dosis para evitar una acumulación de fármaco que resulte tóxica. La concentración en sangre sirve de ayuda para realizar dicho ajuste.

### c) *Reacciones adversas e interacciones*

Empleando dosis con efecto inmunosupresor equivalente a la ciclosporina, produce nefrotoxicidad con la misma frecuencia, gravedad, morfología y repercusión clínica que ésta. Por esta razón se contraindica la asociación de estos dos fármacos en los regímenes inmunosupresores. También se asemeja a la ciclosporina en la capacidad de producir hepatotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión arterial y aumento de la susceptibilidad a las infecciones, si bien el tacrólimo presenta mayor incidencia de neurotoxicidad y menor de hipertensión arterial, infecciones e hipercolesterolemia. Con este fármaco, no se han observado hiperplasia gingival ni hirsutismo. Tiene efectos diabéticos, dado que inhibe la síntesis y secreción de insulina.

*Interacciones farmacológicas.* A nivel farmacocinético debemos considerar las interferencias en la absorción y en el metabolismo. Los alimentos y los antiácidos interfieren con la absorción del tacrólimo, por lo que se recomienda separar su administración tanto de las comidas como de los antiácidos. Todos los fármacos que provocan o inhiben la actividad enzimática del citocromo P-450 podrán interferir con el metabolismo del tacrólimo. Hasta el momento se han descrito casos de aumento importante de la concentración o del área bajo la curva del tacrólimo cuando se asocia eritromicina, claritromicina, clotrimazol, fluconazol, ketoconazol y danazol. En la asociación con rifampicina, las concentraciones de tacrólimo descendieron a cifras subterapéuticas con riesgo de rechazo. Se recomienda controlar estrechamente la evolución de sus concentraciones siempre que se asocien fármacos que, bien clínicamente bien por estudios en animales o *in vitro*, se consideren inhibidores o inductores del citocromo P-450 (CYP3A).

#### d) *Aplicaciones terapéuticas*

El tacrólimo está indicado en la *prevención del rechazo* del injerto en trasplante alogénico de hígado en el que al parecer tiene mayor grado de eficacia que la ciclosporina; también se ha mostrado eficaz en otros tipos de trasplante. Se inicia la administración IV en perfusión continua (0,01-0,05 mg/kg/24 horas) y, si es posible, por vía oral o sonda nasogástrica (0,05-0,1 mg/kg/12 horas), generalmente a las 6 horas de realizar el trasplante. La evolución del paciente y de las concentraciones de tacrólimo en sangre determinará la dosis de mantenimiento posterior. Se considera terapéutica una concentración plasmática de 0,5- 2 ng/ml que equivale a 5-20 ng/ml en sangre total. Además es útil en el tratamiento *de rescate del rechazo* resistente al tratamiento con otros inmunodepresores. Si previamente estaba tratado con ciclosporina, ésta debe suspenderse 12-24 horas antes de la administración de tacrólimo.

*Enfermedades autoinmunes.* Ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis y la uveítis, y probablemente tenga una eficacia similar a la ciclosporina en éstas y otras enfermedades autoinmunes.

#### **Sirólímo (Rapamicina)**

Es un macrólido de estructura similar al tacrólimo, producido por *Streptomyces hygroscopicus*. Es liposoluble e hidrófobo, siendo muy inestable en soluciones acuosas, lo que hace compleja la preparación de formas medicamentosas. A diferencia de la ciclosporina y el tacrólimo, que interfieren en las fases iniciales de la activación de los linfocitos (bloquean la progresión G0-G1 del ciclo celular), el sirólímo afecta fases posteriores impidiendo que las células progresen de la fase G1 a la fase S. *In vitro* bloquea la proliferación Ca<sup>2+</sup>-dependiente y Ca<sup>2+</sup>- independiente de los linfocitos T, sin afectar de manera directa la transcripción génica de citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF o IFN- $\gamma$ ). En linfocitos B inhibe la síntesis de anticuerpos promovida por interleucinas y en células no inmunológicas (fibroblastos, células endoteliales o hepatocitos) inhibe la producción de factores de crecimiento.

A la altura del citoplasma se une al mismo tipo de inmunofilinas que el tacrólimo (FKPB), formando un complejo cuya molécula diana no se conoce aunque se sabe que no es la calcineurina. Es capaz de bloquear la activación celular inhibiendo la señal en dos puntos: a) en tirosín- cinasas, directamente implicadas en la interacción IL-2/IL-2R y b) a la altura de la fosfatidil-inositol-3-cinasa que, activada por el factor de coestimulación CD28/B7, estimula la síntesis de proteínas reguladoras en el ribosoma, en concreto mediante la activación de la proteína p70-S-6-cinasa. Además, la activación celular mediada por el CD28 (activación Ca<sup>2+</sup>-independiente) participa en la regulación de la proteína IκBα, promoviendo la translocación al interior del núcleo del factor *c-rel* que activa la transcripción de genes codificadores de linfocinas. El sirólímo inhibe la transcripción de dichas linfocinas alterando la regulación de la IκBα.

Dadas las diferencias con la ciclosporina y tacrólimo en el mecanismo de acción, cabe suponer que los efectos tóxicos del sirólímo sean distintos. Aunque este hecho no ha sido aún comprobado en la especie humana, resultados en animales al parecer apoyan esta idea. En la actualidad, el sirólímo está en fase de investigación clínica para la prevención del rechazo del trasplante alogénico de riñón en asociación con otros inmunosupresores.

## *FÁRMACOS CITOSTÁTICOS*

### **Azatioprina**

#### *a) Acción inmunodepresora*

Es el derivado 5-imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP); reacciona con compuestos sulfhidrilo como el glutatión, no enzimáticamente, lo que permite una liberación lenta de 6-MP en los tejidos. Quizá por este motivo muestre mayor actividad inmunodepresora que la 6-MP. Su mecanismo bioquímico de acción es similar al de la 6-MP. Al inhibir la síntesis del ADN, obstaculiza la actividad proliferativa, en respuesta al estímulo antigénico, de los clones de linfocitos T y B, una vez activados por la IL-2. Los linfocitos T son más sensibles al efecto de la azatioprina que los B, ya que se pueden deprimir las reacciones de rechazo al injerto sin que se afecte la síntesis de anticuerpos.

Es particularmente útil en la prevención del rechazo de injertos o de trasplantes de órganos (sobre todo, de riñón), previniendo la respuesta inmunitaria primaria, pero no las secundarias; pero no sirve para cortar la reacción una vez que el rechazo está en marcha. Se utiliza también en el tratamiento de la artritis reumatoidea y con menos eficacia se ha empleado en otras enfermedades autoinmunes, como anemia hemolítica, lupus eritematoso, enfermedad de Crohn y púrpura trombocitopénica idiopática.

#### *b) Características farmacocinéticas*

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 85-90 % y un t<sub>máx</sub> de 30-60 min. En el organismo se transforma en 6-MP, pero sufre también procesos de desulfuración, metilación y oxidación en ácido tiourico mediante la acción de la xantinaoxidasa. Por ello, la administración de alopurinol inhibe particularmente su

metabolismo y aumenta la actividad del fármaco; en caso de administrar alopurinol, se reduce la dosis de azatioprina el 25 % para evitar la acumulación y la toxicidad. Se elimina una pequeña parte por riñón, tanto en forma original como en forma de 6-MP, por lo que la insuficiencia renal también produce acumulación.

#### c) *Reacciones adversas*

Destaca la toxicidad sobre la médula ósea, en todas sus formas. A veces es más específica la granulocitopenia, que puede aparecer a la semana de iniciar una dosis pequeña. Pueden producirse infecciones, hepatitis y urticaria. La interacción más conocida ocurre si existe alopurinol, que al inhibir la oxidación de la azatioprina incrementa su actividad y su riesgo de toxicidad; por este motivo se debe reducir la dosis el 25 %.

#### d) *Aplicaciones terapéuticas*

En los trasplantes de riñón y de otros órganos se debe usar a la dosis inicial de 3-5 mg/kg/día y dosis de mantenimiento de 1-3 mg/kg/día, de forma continuada para evitar la aparición del rechazo.

Se emplea también en diversas enfermedades autoinmunes, a dosis de 2-3 mg/kg/día: artritis reumatoidea (dosis de 2,5 mg/kg/día), púrpura trombocitopénica idiopática, anemias hemolíticas autoinmunes y lupus eritematoso sistémico. Su eficacia es variable, pero en ciertas condiciones la respuesta a la azatioprina es la única posible.

### **Micofenolato mofetilo**

#### a) *Acción inmunodepresora*

Se trata de un pro fármaco, el 2-morfolinoetiléster del ácido micofenólico, que tiene que ser hidrolizado por las esterasas hepáticas para liberar el producto activo, el ácido micofenólico, producto natural obtenido por fermentación de varias especies de *Penicillium* aislado en 1986 del *Penicillium brevicompactum*. Ha sido investigado como antineoplásico, antibacteriano, antifúngico y antivírico, y sólo recientemente se ha explorado su potencial como inmunodepresor en el trasplante de órganos. Para mejorar su biodisponibilidad se ha desarrollado el micofenolato mofetilo.

La eficacia inmunodepresora del ácido micofenólico se basa en la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B activados. Para ello inhibe de manera selectiva, reversible y no competitiva la actividad de la inosina - monofosfato- deshidrogenasa (IMPDH), enzima que regula la síntesis *de novo* de los ribonucleótidos de guanina. Disminuye así la formación de guanosina - monofosfato (GMP) como efecto primario y secundariamente de guanosina- trifosfato (GTP) y desoxiguanosina - trifosfato (dGTP).

### *b) Características farmacocinéticas*

Se puede administrar por vía oral e IV. La biodisponibilidad oral del ácido micofenólico aumenta el doble cuando se administra el pro fármaco micofenolato de mofetilo, cuya absorción es rápida y prácticamente completa. Tras su absorción es rápidamente hidrolizado, no detectándose concentraciones de micofenolato mofetilo en plasma. Los alimentos no alteran la cantidad de fármaco absorbido, aunque reducen la concentración máxima alcanzada. El ácido micofenólico se une fuertemente a la albúmina sérica (97 %), según un patrón concentración-dependiente. Se ha estudiado el posible desplazamiento por otros fármacos habituales en el tratamiento del paciente trasplantado y solamente se ha observado con salicilato sódico a dosis antiinflamatorias ( $> 250 \mu\text{g/ml}$ ) y con furosemida; otros fármacos inmunodepresores (ciclosporina, tacrólimo y prednisona), digoxina, fenitoína, ranitidina, cimetidina, tolbutamida, heparina, warfarina, paracetamol, naproxeno e ibuprofeno no produjeron cambios en la fracción libre de ácido micofenólico.

### *c) Reacciones adversas e interacciones*

En general se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento), que suelen desaparecer reduciendo la dosis; ocasionalmente se ha descrito colecistitis, gastritis hemorrágica, íleo, perforación intestinal y pancreatitis. En pacientes con psoriasis que sólo tomaban micofenolato mofetilo como inmunodepresor se ha descrito mielo depresión, que incluía anemia, leucopenia y trombocitopenia. En terapia combinada en trasplantes renales se observó leucopenia entre 30 y 180 días postrasplante, mejorando a los 7 días tras suspender el fármaco. La administración concomitante de valganciclovir puede potenciar la neutropenia. Sólo excepcionalmente se han observado pancitopenia y agranulocitosis.

### *d) Aplicaciones terapéuticas*

En la prevención del rechazo agudo de trasplante, siempre asociado con otros inmunodepresores. Está autorizado para los pacientes con trasplante renal y se están realizando estudios en otros tipos de trasplante. Su administración se inicia por vía oral a las 72 horas del trasplante con dosis de 2 g/día repartidos cada 12 horas. Si aparecen efectos adversos, puede distribuirse la dosis en tres tomas, reducirla o retirar el fármaco, según la gravedad del cuadro. Como tratamiento del rechazo se utiliza para rescatar pacientes con trasplante de hígado, riñón o corazón, cuando no hay respuesta o se toleran mal otros inmunodepresores.

Su papel en las enfermedades autoinmunes todavía no está bien establecido. Se ha observado buena respuesta en casos de psoriasis y artritis reumatoide resistente, asociado al tratamiento convencional.

## **Ciclofosfamida**

Es un agente antineoplásico alquilante. Su efecto sobre la respuesta inmunitaria es complejo. Todas las células linfoides son sensibles a la ciclofosfamida cuando ésta se administra en el momento de máxima división celular durante la fase primaria, pero las células B son más sensibles a la ciclofosfamida que las T, tanto si se administra unos días antes como en el momento de la inmunización. Si se administra antes, puede inactivar las células precursoras y reducir así el número de células B. Si se da 1 o 2 días después de la inmunización, mata las células B que se están dividiendo en respuesta al antígeno. En algunos casos, la supresión de la respuesta de anticuerpos ante un estímulo específico puede ser muy duradera. En cambio, como consecuencia de la acción inhibitoria sobre células Th2, puede incrementar la respuesta citotóxica de células Th1, explicando el incremento en las respuestas inmunitarias directamente mediadas por células que puede observarse tras el empleo de este fármaco. Además de su utilización como antineoplásica, la ciclofosfamida se emplea en ciertas enfermedades autoinmunes y en la preparación de las personas receptoras de trasplantes de médula ósea, para evitar el rechazo o la reacción del injerto contra hospedador. Entre las enfermedades autoinmunes, se ha empleado en la granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoide), el lupus eritematoso y el síndrome nefrótico.

## **Metotrexato**

El metotrexato, utilizado inicialmente con eficacia en el tratamiento de la psoriasis y, sobre todo, de la artritis psoriásica, ha mostrado también clara eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide; administrado a la dosis de 12,5 mg por semana en una sola toma, es la alternativa en pacientes que no toleran las sales de oro o la D-penicilamina, utilizándose incluso antes que estos fármacos cuando la enfermedad es más agresiva. Su mecanismo de acción no está claro, pues si bien inhibe la síntesis de ADN y esto podría repercutir en una perturbación de la cadena de reacciones inmunitarias, en los enfermos con artritis reumatoide tratados con estas dosis no se aprecia una constancia en las respuestas de los linfocitos B y de las diversas sub poblaciones de linfocitos T a los antígenos habitualmente empleados.

Se ha sugerido que la actividad antiinflamatoria del metotrexato puede ser el factor más decisivo en su acción. Se ha ensayado también el metotrexato en otras enfermedades, como el síndrome de Reiter, la polimiositis, la poliarteritis nudosa, la granulomatosis de Wegener, la ciclitis y la sarcoidosis.

## **Mizoribina**

Es un nucleósidoimidazólico que se activa por fosforilación en el interior de la célula. Inhibe de manera relativa la actividad de la inosina- monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH) y, por lo tanto, la síntesis *de novo* de purinas, al igual que el ácido micofenólico. En Japón se está utilizando, desde hace 10 años, como sustituto de la azatioprina en la prevención del rechazo del trasplante renal. La administración de mizoribina en lugar de azatioprina produjo menos mielotoxicidad y una tasa menor de infecciones en la terapia

combinada con ciclosporina y esteroides. Es un fármaco de excreción renal. Su semivida (4,7 horas) se alarga si existe insuficiencia renal, aumentando su concentración plasmática. Los efectos adversos encontrados son también análogos a los del ácido micofenólico, destacando por su frecuencia las alteraciones gastrointestinales y en segundo término la leucopenia.

### **Brequinar**

Es un antimetabolito que inhibe la actividad de la dihidroorotato deshidrogenasa y la citidina - desaminasa, interfiriendo de esta manera en la síntesis *de novo* de pirimidinas y en consecuencia del ADN. Muestra selectividad por linfocitos y monocitos, afectando menos la proliferación de otras líneas celulares. Su acción repercute de manera importante sobre la síntesis de anticuerpos. *In vitro* inhibe la síntesis de IgE provocada por IL-4, con un patrón dosis-dependiente, apuntando un potencial uso terapéutico en procesos alérgicos. Se absorbe bien por vía oral y su eliminación depende del metabolismo hepático. Como efectos adversos produce intolerancia gastrointestinal y aumento de las infecciones.

## **GLUCOCORTICOIDES**

### **Acción inmunodepresora**

Las acciones inmunodepresoras de los corticosteroides son probablemente la expresión neta de los variados efectos que producen sobre las células de la cadena inmunitaria: a) alteran la cinética de circulación de los diversos leucocitos, inhibiendo la migración monolinfocitaria al tejido inflamado; b) modifican la capacidad funcional propia de determinados leucocitos efectores de la respuesta inmunitaria, y c) actúan sobre diversos mediadores solubles de la inflamación. Baste señalar en este caso que los corticosteroides provocan neutrofilia, linfocitopenia, monocitopenia y eosinopenia, debido a su acción sobre las moléculas de adhesión y sus receptores, que se hallan tanto en las células implicadas en la respuesta inmunitaria (específicas y no específicas del antígeno) como en las células endoteliales. La modificación de la función celular se aprecia de manera preferente sobre determinadas líneas celulares de linfocitos, monocitos y macrófagos. Los corticosteroides actúan preferentemente sobre linfocitos T, especialmente del subtipo CD4, y a dosis elevadas llegan a afectar también la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B. Inhiben tanto la producción como la acción de la IL-2 en los linfocitos T-CD4+ inhibiendo así la proliferación de linfocitos T provocada por antígenos. Los linfocitos T-CD8+ y los linfocitos B son menos sensibles a la acción de los glucocorticoides.

La acción crítica del esteroide parece que reside en inhibir la interacción macrófago-linfocito bloqueando la liberación de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  por las células presentadoras de antígeno de la estirpe monocito-macrófago; en ausencia de IL-1, disminuye la capacidad del linfocito T activado por el antígeno para liberar IL-2, citocina esencial en la activación de los linfocitos B, linfocitos Tctl y células NK. Los glucocorticoides pueden provocar

apoptosis en diferentes etapas de la diferenciación linfocitaria, tanto en estadios inmaduros como tras activación.

*Mecanismos moleculares:* el glucocorticoide unido a su receptor citosólico migra al interior del núcleo, donde se fija en determinados *loci* del ADN conocidos como «elementos de respuesta glucocorticoide» formando el complejo «GRE». Este complejo modula la transcripción de genes específicos y además la expresión postranscripcional de ciertos genes. En las células presentadoras de antígeno hemos visto que afecta la expresión génica de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ; en la célula T activada, el complejo GRE bloquea la transcripción génica de la IL-2 ya que fija los factores nucleares NF-ATc/NF-ATp y NF-ATn/AP-1 activadores e impide su interacción con los elementos de potenciación AP-1. Recientemente se ha comprobado que los glucocorticoides inhiben la migración hacia el núcleo del factor kappa B (NF- $\kappa$ B), factor fundamental para la transcripción génica de un espectro amplio de citosinas. Esta acción depende de la inducción de la transcripción del gen I $\kappa$ B $\alpha$  con el correspondiente aumento de la proteína I $\kappa$ B $\alpha$  que atrapa el factor nuclear NF $\kappa$ B en forma de complejo inactivo a la altura del citoplasma.

### **Aplicaciones clínicas**

Los glucocorticoides tienen un doble papel, profiláctico y terapéutico, en el *trasplante* de órganos. En la prevención del rechazo y de la enfermedad del injerto contra el huésped, los glucocorticoides entran a formar parte de la terapia combinada en asociación con ciclosporina tacrólimo y/o azatioprina – micofenolato mofetilo. La dosis de prednisona en el momento del trasplante es de 50-100 mg/día y la de mantenimiento, de 10-20 mg/día. Para el tratamiento del rechazo agudo se utiliza dosis altas (500 mg/día) de metilprednisolona por vía intravenosa, durante 3-6 días. Debido a las complicaciones asociadas con la utilización crónica de glucocorticoides, estos fármacos no se suelen emplear en tratamientos a largo plazo.

*Enfermedades autoinmunes.* La dosis de prednisona en la *trombocitopenia* es de 0,5 mg/kg/día, aunque en los casos graves de *trombocitopenia idiopática* se puede empezar con 1-1,5 mg/kg. En las *anemias hemolíticas* con prueba de Coombs positiva, la prednisona se administra inicialmente a la dosis de 1 mg/kg/día. En ambos casos se reducen las dosis al mejorar la evolución, empleándose dosis menores de mantenimiento.

### **ANTICUERPOS**

El uso terapéutico de anticuerpos se fundamenta en su capacidad para reconocer específicamente otras moléculas (antígenos) y, por lo tanto, de destruir o bloquear dianas celulares muy concretas. Los preparados de anticuerpos pueden ser de dos tipos en función de su composición: policlonales o monoclonales.

## **Anticuerpos policlonales.**

Se denomina así al preparado que contiene inmunoglobulinas producidas por múltiples clonas de linfocitos B, las cuales generalmente reconocen un mismo antígeno o un mismo subtipo celular. Los primeros preparados de anticuerpos empleados para prevenir el rechazo de órganos fueron la *gammaglobulina antilinfocitaria* y la *gammaglobulina antitimocítica*. Para obtener estos anticuerpos policlonales antilinfocitos T humanos se inoculan linfocitos maduros o timocitos a distintos tipos de animales (caballo, conejo o cabra). Posteriormente se purifica la fracción gammaglobulina de su suero y se adsorbe su actividad contra otros antígenos de especie, no exclusivos de los linfocitos T (antígenos de los sistemas HLA, ABO, Rh, etc.). Los anticuerpos así obtenidos reconocerán fundamentalmente antígenos de membrana de la célula T (CD2, CD4, CD5, CD8, etc.). La administración de estos preparados provocará citólisis de los linfocitos T mediante fijación del complemento o fagocitosis por el sistema retículo endotelial del hígado, el bazo y el pulmón. Todo ello produce una disminución de los linfocitos T circulantes y tisulares, incluyendo aquellos que infiltran el injerto. Al suspender el tratamiento, el número de linfocitos circulantes se recupera de manera progresiva, persistiendo alterada su respuesta proliferativa durante algún tiempo. La calidad de los preparados de anticuerpos policlonales varía de un lote de preparación a otro, originando diferencias tanto en la eficacia como en los efectos adversos. Es frecuente que aparezca un cuadro de fiebre, escalofríos, mialgias y erupción cutánea. Si la actividad contra antígenos existentes en otras células no está bien adsorbida, puede producirse trombocitopenia, leucopenia o anemia. Raras veces se desencadena enfermedad del suero o shock anafiláctico y, al igual que otros inmunodepresores, aumenta el riesgo de infección. La administración se realiza lentamente por vía intravenosa. En la prevención del rechazo de trasplantes se administran en la fase de inducción, durante 3-5 semanas, y durante las crisis de rechazo agudo.

## **Anticuerpos monoclonales (AcMo)**

Los preparados de AcMo contienen un mezcla de inmunoglobulinas, todas ellas idénticas, producidas por linfocitos B originarios de la misma clona y que, por lo tanto, reconocen el mismo epitopo antigénico. Se purifican a partir de clones de hibridomas secretores de inmunoglobulinas idénticas, los cuales se obtienen fusionando células de una línea mielomatosa con linfocitos B de un animal inmunizado con el antígeno frente al cual se desea obtener el AcMo. Al igual que con los anticuerpos policlonales, con los AcMo se busca la eliminación de un subtipo celular concreto, lo cual realizan de una forma más selectiva que los primeros. En algunas ocasiones se busca el bloqueo funcional de la molécula para la que son específicos los AcMo. Dado que la mayoría de los AcMo utilizables en clínica humana son de origen animal, la mayor limitación de su empleo es la producción, por parte del paciente, de anticuerpos frente al propio AcMo. Ello ocasiona la pérdida de eficacia del AcMo e incluso, en ocasiones, una enfermedad del suero.

Para evitar este problema se pueden «humanizar» los AcMo empleando dos tipos de estrategias: a) inserción de la región hipervariable de unión al Ag del AcMo (CDR) en la estructura de una Ig humana; b) producción del AcMo en ratones transgénicos para los *loci* de las cadenas ligeras y pesadas de las Ig humanas, los cuales podrán producir AcMo idénticos a los anticuerpos humanos. La administración conjunta de otros fármacos inmunodepresores (azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina) reduce la producción de estos anticuerpos. En experimentación animal se han usado AcMo específicos de numerosas moléculas como CD3, CD4, CD8, MHC-II, CD80, integrinas, etcétera. Sin embargo, su utilización en seres humanos está restringida a la terapia con anti-CD3 (OKT3).

### ***Muromonab CD3 (OKT3)***

La molécula CD3 está presente en todos los linfocitos T, tanto Th como Tctl. Los AcMo anti-CD3 producen la eliminación de una elevada proporción de linfocitos T y el bloqueo funcional del TCR en aquellos que sobreviven. El clon OKT3 produce una IgG2a murina dirigida a la cadena épsilon del CD3. En cultivos de linfocitos de sangre periférica, el muromonab CD3 promueve la expresión de los mRNA de varias citosinas (IL-1, IL-2, IL-3, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-6 y GM-CSF) que permanecen elevados durante un mínimo de 22 horas. Al igual que otros AcMo, el OKT3, tanto *in vitro* como *in vivo*, provoca la interiorización de los complejos CD3/TCR (fenómeno de «modulación»), anulándose la capacidad del linfocito para reconocer antígenos y activarse. De esta forma, las células que no resulten lisadas por el OKT3 quedarán anuladas funcionalmente. La modulación desaparece a las 24 horas de retirar el muromonab CD3 del cultivo. Las demás moléculas de superficie (CD2, CD4 y CD8) no experimentan ningún cambio en relación con la administración del anticuerpo anti-CD3.

a) *Características farmacocinéticas.* Se administra por vía intravenosa a dosis de 5 mg, en dosis única diaria, durante 2-3 semanas. Tras una inyección de OKT3, la semivida plasmática es de unas 18 horas. La concentración alcanzada depende de la cantidad de linfocitos T-CD3 circulantes; así, después de la primera dosis, la concentración es menor que tras dosis posteriores porque antes de la primera dosis el número de linfocitos T-CD3 es mucho mayor que después. A partir del quinto día, la semivida se estabiliza salvo que el organismo produzca anticuerpos anti-OKT3, en cuyo caso se acelera la eliminación y disminuye la semivida plasmática.

b) *Reacciones adversas.* Con la primera dosis de OKT3 prácticamente todos los pacientes experimentan un cuadro pseudo gripal con fiebre, escalofríos, temblor, opresión torácica, disnea y sibilancias. Este fenómeno denominado «efecto primera dosis», que en algunos pacientes es grave, depende de la liberación de IL-2 y TNF- $\alpha$ , provocada por el propio AcMo. Este cuadro es más intenso tras la primera dosis ya que el número de células T-CD3+ circulantes es mucho mayor que en las posteriores. El efecto primera dosis puede prevenirse o minimizarse administrando dosis altas de corticoides, asociados a paracetamol y antihistamínicos, 1-3 horas antes.

También han demostrado eficacia al respecto los AcMo anti-TNF- $\alpha$  y anti-IL-10. Los efectos adversos graves son poco frecuentes, pero algunos pacientes presentan cuadros de edema pulmonar, hipertensión, hipotensión, trombosis e infecciones por excesiva inmunosupresión. c) *Aplicaciones terapéuticas.* En el tratamiento del rechazo renal, cardíaco o hepático, su eficacia terapéutica es comparable a la de los corticoides. En la actualidad es el tratamiento de elección cuando existe evidencia de que la reacción de rechazo se ha puesto en marcha. Debido a su origen murino es una molécula antigénica para los seres humanos que generan anticuerpos anti-OKT3. Después de un primer ciclo de tratamiento, prácticamente la mitad de los pacientes han generado IgG frente a OKT3, incidencia que va aumentando en ciclos posteriores, de tal modo que algunos pacientes se hacen resistentes al tratamiento con muromonab CD3.

### **Otros AcMo**

El poder inmunodepresor de AcMo dirigidos contra moléculas Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de clase II está siendo investigado en animales, dado el papel central de estas moléculas en la presentación del antígeno a las células Th. Sin embargo, la administración *in vivo* de estos AcMo provoca la eliminación de todas aquellas poblaciones celulares que expresan moléculas MHC de clase II (linfocitos B, monocitos, células dendríticas, etc.). Aunque este problema se resuelve empleando AcMo que consten sólo de la región F(ab)<sup>2</sup>, perdiéndose la capacidad opsonizante y de fijación del complemento, su eficacia a largo plazo está limitada por la producción de anticuerpos frente a los propios AcMo. Actualmente se encuentra en fase de ensayo clínico el empleo de AcMo específicos para el TNF- $\alpha$  o para la endotoxina bacteriana, especialmente orientados a paliar los efectos tóxicos de estos productos en el shock séptico. Otra indicación podría ser la disminución de los efectos adversos del TNF- $\alpha$  tras administración de OKT3. Otros AcMo en fase de ensayo clínico son los dirigidos frente al CD4, al receptor de la IL-2 (CD25) o la molécula de adhesión LFA-1. Así, los AcMo antirreceptor de IL-2 se ensayan para el tratamiento de las reacciones de injerto contra hospedador y en las leucemias de células T secundarias a infección por HTLV-I. El AcMo anti-CD4 es un caso excepcional, ya que parece que provoca tolerancia hacia otros antígenos que estén presentes en el momento de su administración, incluyendo el mismo AcMo. Esta tolerancia se mantiene al suprimir el tratamiento anti-CD4 y, además, puede ser causada con anti-CD4F(ab)<sup>2</sup>, que, al carecer de la región Fc, no elimina la subpoblación T-CD4+.

*Otra forma de empleo de los AcMo es el tratamiento del injerto, previo al trasplante, con un AcMo dirigido a disminuir la población de células presentadoras de antígeno pasajeras del injerto, responsables de fenómenos de alorreactividad directa. También en el trasplante de médula ósea se previene el desarrollo de reacciones de injerto contra huésped si la médula ósea que se inyectará en el paciente es tratada con AcMo que disminuyan las células T inmuno competentes. También se han utilizado AcMo contra determinados agentes infecciosos (citomegalovirus y herpes simple). Hay algunos estudios iniciales que muestran resultados esperanzadores con el uso de AcMo anti-CMV para prevenir esta infección en pacientes trasplantados de médula ósea.*

### **Inmunotoxinas**

Para aumentar la eficacia citolítica de los anticuerpos, éstos, generalmente AcMo, pueden conjugarse a toxinas celulares. Al compuesto resultante se le denomina inmunotoxina. Esta maniobra además permite disminuir considerablemente la dosis del anticuerpo. Para que la inmunotoxina sea efectiva, es necesario que el AcMo sea interiorizado en la célula diana. Para que el efecto de la toxina sea selectivo, se eliminan las regiones capaces de unirse a las células, procurando no modificar el efecto de la toxina. De esta forma, las toxinas que no vayan ligadas al AcMo no podrán unirse a las células y serán inocuas. Las toxinas utilizadas con mayor frecuencia son las derivadas de plantas (ricino) y de bacterias (exotoxina de *Pseudomonas* y toxina diftérica). Todas ellas lisan células por un mecanismo enzimático, actuando sobre el factor de elongación ribosómico (EF-2), lo cual altera la síntesis proteica. Las principales desventajas de la terapia con inmunotoxinas son la capacidad inmunogénica de la propia toxina, que provoca el desarrollo de anticuerpos en el huésped, y la frecuente hepatotoxicidad, consecuencia del aclaramiento hepático al unirse la inmunotoxina a estas células a través de los receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina.

## **CAPITULO V. RECHAZO DEL INJERTO**

La capacidad que tienen los organismos vivos de distinguir lo propio delo extraño constituye la base de la inmunidad. La posibilidad de suprimir la respuesta inmunitaria, o revertirla si aparece, constituye el principio fundamental en el desarrollo de los trasplantes, ya que la técnica quirúrgica y anestésica, así como el control de la infección están plenamente desarrollados.

El rechazo se define como una condición clínico patológico resultante de una respuesta inmunitaria del huésped provocada por su disparidad genética con el donante y que potencialmente puede progresar a un fallo del injerto.

### ***Tipos de rechazos***

El rechazo continúa siendo la causa más frecuente del fracaso del trasplante. Los cuatro tipos de episodios de rechazo clínico; hiperagudo, acelerado, agudo y crónico, se diferencian no solamente por su tiempo de aparición en relación al trasplante, sino también por sus mecanismos fisiopatológicos de producción.<sup>10</sup>

### ***Rechazo Hiperagudo***

El rechazo hiperagudo ocurre casi inmediatamente después de la reperusión del injerto. Es causado por la preexistencia de aloanticuerpos a los grupos sanguíneos, antígenos de HLA, u otros antígenos expresados en el injerto, que se unen al endotelio vascular del órgano del donante, activan el complemento, y producen injuria y trombosis vascular. Estos anticuerpos habitualmente resultan de la exposición previa del receptor a los aloantígenos a través de la transfusión de productos de la sangre, trasplante previo o embarazo. Histológicamente, el rechazo hiperagudo se caracteriza por trombosis, necrosis fibrinoide de la vasculatura e infiltrado mononuclear y polimorfonuclear. El rechazo hiperagudo ha sido en gran parte eliminado por la compatibilización ABO y la evaluación previa en el recipiente de anticuerpos preformados contra un panel estándar de células.

### ***Rechazo acelerado***

El rechazo acelerado es un evento intenso precoz que ocurre entre los días tres y cinco del postrasplante, y refleja la pre sensibilización del huésped al donante. El aloinjerto es atacado por linfocitos T citotóxicos, o por células B que producen anticuerpos a un isotipo no unido al complemento que desencadenan una citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos por vía de los receptores de superficie Fc de las células *natural killer*. Las células del endotelio vascular son los blancos primarios de esta respuesta debido a que en forma constitutiva expresan antígenos HLA de clase I y II, así como moléculas de adhesión que activan a las células T. La adherencia plaquetaria y la activación subsecuente juegan un rol importante en el rechazo acelerado, como se demuestra por la atenuación de esta respuesta en modelos experimentales con el uso de inhibidores del factor de activación plaquetaria. El cuadro histológico en algunos pacientes se caracteriza por un componente hemorrágico. El tratamiento con preparaciones de

anticuerpos antilinfocíticos es frecuentemente exitoso, aunque la ocurrencia de un rechazo acelerado representa un factor de riesgo para un fracaso ulterior del injerto, generalmente luego de ciclos recurrentes de rechazo.

### ***Rechazo agudo***

El rechazo agudo es más prevalente durante los primeros tres meses que siguen al trasplante, siendo responsables del 85% de todos los episodios de rechazo. Es raro luego del primer año, excepto que el paciente no cumpla con la medicación, o que el empleo de terapias concurrentes reduzca la concentración de inmunosupresores.

El rechazo agudo se caracteriza por la infiltración peri vascular y parenquimatosa con células T. Los macrófagos, las células B y células dendríticas derivadas de la médula ósea que expresan antígenos mayor de histocompatibilidad (MHC), normalmente circulan a través de los distintos tejidos proveyendo una respuesta inmune de protección. En el trasplante de órganos, estas células son transferidas en forma inevitable al recipiente con el órgano donado y se denominan "*passenger lymphocytes*". El reconocimiento directo por células T del recipiente de los MHC del donante o de complejos MHC/antígenos del donante desempeña un rol mayor en la iniciación del rechazo agudo. El daño al órgano trasplantado es mediado a través de células T CD4, células T CD8 y por la producción de anticuerpos. La disminuida presencia de los "*passenger lymphocytes*" en los tejidos trasplantados a través del tiempo puede explicar la disminuida incidencia de rechazo agudo a medida que se aleja del momento del implante.

El bloqueo de la producción de IL-2 con los inhibidores de la Calcineurina, el bloqueo de la acción de los IL-2 con anticuerpos contra componentes del receptor IL-2, o el bloqueo de la señal intracelular luego de la activación del receptor IL-2 con inhibidores del blanco de Rapamicina, son todas intervenciones terapéuticas que pueden suprimir el rechazo agudo.

### ***Rechazo crónico***

El rechazo crónico en todos los implantes de órganos sólidos se manifiesta por la obliteración fibrosa de las estructuras endoteliales o epiteliales. El correlato patológico incluye la estenosis de las arterias coronarias en el corazón, la obliteración de los conductos biliares en el hígado y la necrosis vascular y tubular crónica en el riñón. En el pulmón, el rasgo característico del rechazo crónico es la bronquiolitis obliterante, que se caracteriza histopatológicamente por un proceso inflamatorio organizado en los bronquiolos terminales y zonas alveolares con deposición de colágeno maduro, resultando en el compromiso luminal parcial o completo.

El mayor factor de riesgo para el rechazo crónico es el rechazo agudo, en particular cuando es histológicamente severo, clínicamente aparente, frecuente o con escasa respuesta al tratamiento. La prevención del rechazo agudo puede teóricamente reducir la incidencia de rechazo crónico. La infección por CMV también ha sido propuesta como un factor de riesgo, pero la relación exacta entre las dos entidades no es clara.

## **CAPITULO VI. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO**

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico o incumplimiento terapéutico es un problema prevalente y relevante en la práctica clínica, especialmente en el tratamiento de enfermedades crónicas. Se estima que, en general, un 20-50% de los pacientes no toma sus medicaciones como están prescritos aunque la tasa de incumplimiento puede variar mucho según la patología<sup>11</sup>

Por adherencia terapéutica entendemos, desde la definición clásica enunciada por Sackett y Haynes, el grado de coincidencia del comportamiento de un paciente en relación con los medicamentos que ha de tomar, el seguimiento de una dieta o los cambios que ha de hacer en su estilo de vida, con las recomendaciones de los profesionales de la salud que le atienden.<sup>12</sup>

Las situaciones en las que se puede observar una falta de adherencia al tratamiento farmacológico son diversas. Algunas son consecuencia de actos involuntarios, como olvidos o confusión (falta de adherencia no intencionada), pero el paciente también puede dejar de tomar la medicación voluntariamente (falta de adherencia intencionada), por temor a reacciones adversas, percepción de ausencia de mejoría o de curación sin finalizar el tratamiento, creencia de que la medicación es innecesaria o excesiva, etc.<sup>13</sup>

La falta de adherencia, intencionada o no, es un problema complejo, influido por múltiples factores. Para abordarlo, la clave está en identificar cuáles son estos factores, lo que permitirá diseñar estrategias individuales para corregirlo y evitar sus graves consecuencias.

La falta de adherencia conlleva al empeoramiento del estado del paciente, aparición rápida de resistencia a los fármacos inmunosupresores, reducción de las posibilidades terapéuticas futuras y calidad de vida, así como también existe el riesgo a un aumento del costo social y económico.

En el caso de trasplante renal una falta de adherencia o apego al tratamiento conlleva a una serie de complicaciones que pueden concluir en la pérdida del injerto renal.

## ***Factores que influyen en el apego al tratamiento a largo plazo***

TABLA 1. Factores que influyen en la adherencia terapéutica en enfermedades crónicas<sup>14</sup>

### **Características del paciente**

- Actitud despreocupada hacia la enfermedad y/o el tratamiento
- Escaso grado de conocimiento de la enfermedad y/o de la terapia
- Desconfianza en la eficacia del tratamiento
- Escasa motivación para recuperar la salud
- Enfermedad percibida como poco grave
- Desconocimiento de las consecuencias.
- Edades extremas: niños y ancianos.
- Nivel educacional bajo.
- Status económico bajo.
- Inestabilidad emocional, depresión, personalidad hipocondríaca

### **Características del Régimen terapéutico**

- Politerapia
- Pautas posológicas complejas y/o incómodas
- Incomprensión del régimen terapéutico
- Aparición de efectos secundarios
- Características organolépticas desagradables
- Formas farmacéuticas y/o envases de uso complejo
- Coste de la medicación
- Administración oral frente a la parenteral
- Tratamientos preventivos /profilácticos
- Tratamientos crónicos y/o recurrentes

### **Características de la enfermedad**

- Enfermedad ``silente'' o poco sintomática
- Patología crónica, recurrente y/o recidivante
- Enfermedad leve y/o ausencia de complicaciones
- Coexistencia de otra patologías asociadas

---

### **Características del entorno familiar y social**

- Existencia de problemas de comunicación interfamiliares o sociales
- Alto grado de conflicto entre las normas familiares/sociales y la conducta a seguir
- Asistencia de los niños a consultas sin un adulto responsable
- Escasa supervisión de la toma de la medicación
- No haber ningún antecedente de la enfermedad dentro de la familia o amistades
- Soledad (vivir **solo**)

### **Características de la estructura sanitaria**

- Burocracia asistencial
- Cambios de médico
- Dificultad de acceso a los centros sanitarios
- Coste de la asistencia
- Tratamientos ambulatorios frente a los hospitalarios

### **Características del profesional sanitario: médico, enfermero y farmacéutico**

- Desconfianza o poca cooperación entre el paciente y el profesional sanitario
- Profesional con aptitudes y actitudes negativas para presentar la información: falta de empatía, desmotivación, etc.
- Ausencia de instrucciones escritas.
- Lenguaje demasiado técnico.
- Escasa o nula cooperación entre el médico y el farmacéutico

El dialogo entre enfermera y paciente deberá procurar un ambiente de tranquilidad y de confianza mutua entre ambos, para poder tratar todos los temas sin ningún tipo de barreras tanto físicas como psíquicas, dedicando al paciente el tiempo necesario para resolver todas sus dudas y problemas, este tiempo será en las primeras consultas mayor y a medida que vayamos trabajando con él, requerirá menos tiempo si todo funciona correctamente.

El tratamiento que se le da a cada paciente debe de ser individualizado según sus propias necesidades y posibilidades

Lo ideal sería que se evaluara la información que adquieren los pacientes respecto al tratamiento y los cuidados de llevaran en su casa y en otros contextos a lo largo de toda su vida, sin embargo no existe formato que pueda evaluar dicha información.

## ***Intervenciones para la adherencia***

Las aportaciones que brinda el profesional de enfermería al paciente que recibe un trasplante renal y a la familia que forma parte esencial del apego a su régimen terapéutico, el cual determinara en gran parte el éxito el fracaso del trasplante a corto o largo plazo.

Muchas son las investigaciones sobre la eficacia de distintas intervenciones para abordar el incumplimiento terapéutico, que a modo expositivo puede ser agrupado en *seis grandes grupos*<sup>5</sup>:

### **1. Intervenciones simplificadoras del tratamiento:**

La relación directa entre la complejidad del tratamiento prescrito (en términos de dosificación, vía de administración, número de fármacos, etc.) y el incumplimiento.

### **2. Intervenciones informativas / educativas:**

La transmisión de información tendría su papel sobre el cumplimiento a través del proceso de aprendizaje orientado para que el individuo adopte voluntariamente la conducta más beneficiosa ofreciéndole los medios adecuados, apoyándose en que los pacientes desean recibir información y principalmente desean recibirla de los profesionales que les atienden habitualmente.

La transmisión de información parece necesaria, aunque no suficiente, para modificar el comportamiento en la adherencia y por lo tanto se debe continuar informando al paciente y esta se debería de realizar, preferiblemente, en términos de los beneficios del seguimiento del tratamiento más que en términos de riesgo del proceso.

### **3. Intervenciones de apoyo familiar/social:**

Las personas que cuentan con el apoyo familiar tendrían mayores facilidades para seguir correctamente el tratamiento pautado. En base a estos datos, las intervenciones incluidas en este grupo tendrían como objetivo la mejora en la adherencia a través de la implicación en el proceso de la familia o el entorno social.

### **4. Intervenciones con dinámica de grupos:**

Distintos textos especializados en el tema sugiere que las técnicas grupales suponen una estrategia eficaz para alcanzar objetivos de motivación y seguimiento de recomendaciones; en este sentido las intervenciones incluidas en este grupo buscarían la mejora de la adherencia a través de un aumento de los conocimientos y de la confianza del paciente.

## 5. Intervenciones de refuerzo conductual:

Cuando el paciente cree que el tratamiento indicado incidirá positivamente en la evolución de su proceso y cuando se considera responsable del mismo, tiende a seguir dicho tratamiento con mayor adherencia que en los casos contrarios; por este motivo, parece lógico pensar que las intervenciones que van encaminadas a mejorar la capacidad del paciente en el manejo de su proceso a través de técnicas de responsabilidad, autocontrol y refuerzo conductual pueden conducir a la mejora de la adherencia terapéutica.

## 6. Combinación de intervenciones:

Como ya se ha comentado con anterioridad, el origen del incumplimiento es un proceso complejo de origen multifactorial, por lo que parece lógico pensar que la combinación de varias intervenciones puede obtener resultados más positivos que las intervenciones aisladas, si bien las intervenciones complejas pueden hacer disminuir la participación de los pacientes.

### ***Aspectos comunes a valorar a cualquier intervención***

Previo al análisis de las diversas estrategias utilizadas para mejorar la adherencia, es importante destacar determinados elementos comunes que no deberían faltar en ninguna intervención para optimizar su eficacia, así como el orden lógico de los pasos a dar por los profesionales sanitarios.

Tabla 2. *Aspectos comunes a cualquier intervención*<sup>12</sup>

---

• **APOYO, NO CULPA.** El paciente es sólo uno más de los factores involucrados en el origen de la falta de adherencia, no siendo justo ni eficaz el hacer recaer sobre él toda la responsabilidad del problema.

• **INDIVIDUALIZACIÓN.** Dado el contenido multifactorial subyacente al tema de la adherencia, se hace muy necesario conocer a fondo las características del paciente concreto y adecuar con distintas estrategias la intervención global a poner en marcha.

• **VÍNCULOS DE CONFIANZA.** Una adecuada relación de respeto y confianza promovida por el profesional sanitario permite iniciar estrategias asumidas como propias por el paciente, lo que lleva a menores tasas de abandono.

• **SIMPLICIDAD.** La excesiva sofisticación de las intervenciones conduce a la dificultad de poder implantar de forma generalizada dichas estrategias, siendo poco prácticas en el entorno real de una consulta.

• **MULTIDISCIPLINARIEDAD.** La prevención, detección y abordaje de la falta de adherencia no son competencia exclusiva de una categoría profesional sanitaria determinada, sino abierta a la sinergia procedente del trabajo de médicos, enfermeras, farmacéuticos, psicólogos, etc.

---

## CAPITULO VII. INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL

### LA IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA A LAS PRESCRIPCIONES MÉDICAS

Para que las prescripciones médicas beneficien la salud de los pacientes, es preciso tener en cuenta dos cuestiones. En primer lugar, el consejo debe ser preciso. En segundo lugar, los pacientes deben seguir el consejo. Ambas condiciones son esenciales. Un consejo erróneo seguido estrictamente por los pacientes puede generar nuevos problemas de salud. Por otra parte, un consejo excelente resulta esencialmente inútil si los pacientes no lo siguen.

Resulta interesante advertir que unas recomendaciones inadecuadas de tratamiento, conjuntamente con una escasa disposición por parte del paciente a seguir dichas recomendaciones resultan, probablemente menos nocivo que el hecho de no seguir unas recomendaciones adecuadas u observar al pie de la letra consejos incorrectos. Irving Janis (1984) sugirió que siempre que los profesionales de la salud cometan errores, a veces resultará mejor no tener en cuenta ciertos aspectos de dichas recomendaciones.

Determinar cuál consejo es válido y cual no es un problema importante para el cuidado de la salud que pertenece al terreno de la medicina; comprender por qué las personas observan o no las prescripciones médicas y mejorar su disposición a hacerlo ocasiona comportamientos que corresponden al ámbito de la psicología.

Tradicionalmente, el personal médico ha utilizado el término *cumplimiento* para referirse a los comportamientos adoptados por los pacientes a la hora de seguir las órdenes de los médicos. No obstante, en vista de que el término connota una evidencia renuente, muchos psicólogos de la salud y algunos médicos prefieren utilizar otra terminología, como *adherencia*, *cooperación*, *obediencia* y *colaboración*. Tal vez el término más preciso para describir la relación *ideal* entre médico y paciente sería *cooperación*, una palabra que implica la relación entre el profesional sanitario y el usuario de los servicios de salud, en la que ambos están preocupados por la recuperación y el mantenimiento de la salud del paciente. No obstante, en vista de que la cooperación no es una práctica común ni un calificativo aceptable para esta relación, los términos de *cumplimiento* y *adherencia* siguen siendo las palabras de mayor uso, a la vez que muchos investigadores las emplean de forma indistinta para describir la capacidad y disposición del paciente para seguir las prácticas de salud recomendadas.

## TEORIAS DE LA ADHERENCIA

Existen diversos modelos teóricos que se aplican al comportamiento en general y que también se han utilizado para analizar el problema de la adherencia y la falta de la misma.

### El modelo conductual

El modelo conductual de la *adherencia* se basa en los principios del condicionamiento operante propuestos por B. F. Skinner (1953). La clave del condicionamiento operante consiste en el *refuerzo* contingente a cualquier respuesta que impulse al organismo (es decir a la persona) a adoptar el comportamiento deseado –en este caso, un mayor cumplimiento de las recomendaciones médicas. Los psicólogos han utilizado el reforzamiento para fortalecer el comportamiento de adherencia. Un ejemplo de ello puede ser una retribución monetaria contingente para el paciente que acuda a las consultas médicas.

No obstante, los psicólogos rara vez utilizan el castigo para disminuir el comportamiento de incumplimiento. De la misma manera que el reforzamiento reafirma el comportamiento, los efectos del castigo son limitados y difíciles de predecir. Con suerte, el castigo inhibe o suprime un comportamiento. En el peor de los casos, condiciona un fuerte sentimiento negativo hacia cualquier persona o condiciones, del entorno asociadas a dicho castigo. El castigo incluyendo amenazas de daño, casi nunca resulta útil a la hora de mejorar el seguimiento de las prescripciones médicas.

### Teorías cognitivas del aprendizaje

Las *teorías cognitivas del aprendizaje* están basadas en los mismos principios de aprendizaje que subyacen a los modelos conductuales, pero incluyen conceptos adicionales, como la interpretación de las personas y la evaluación de su situación, su respuesta emocional y su percibida capacidad para afrontar los síntomas de la enfermedad. Existen muchos modelos cognitivos de aprendizaje, incluyendo la teoría de la autosuficiencia, la teoría de la acción razonada y el modelo de creencias sobre la salud.

### Teoría de la autosuficiencia

Diversos investigadores han suscrito el concepto de Albert Bandura (1986) de *autosuficiencia* para explicar la adherencia y la no adherencia. Bandura ha afirmado que las creencias que tienen las personas acerca de la capacidad de adoptar comportamientos difíciles permiten predecir el cumplimiento de dichos comportamientos. La autosuficiencia es un concepto situacional-específico que hace referencia a la confianza que depositan las personas en su propia capacidad para asumir comportamientos necesarios con el objetivo de obtener los resultados deseados, específicos para una situación particular.

La teoría de la autosuficiencia ha sido utilizada para predecir la adherencia de una serie de recomendaciones de salud. Por ejemplo, en un estudio de personas sedentarias y de edad media con una baja capacidad cardio-respiratoria y una presencia elevada de grasa

corporal (McAuley, 1993) se indicó que la autosuficiencia era un elemento importante a la hora de predecir que participantes se mantendrían en un régimen de ejercicios durante cuatro meses. Las personas que creían ser totalmente capaces de seguir los comportamientos necesarios para ajustarse a un programa de ejercicios aeróbicos presentaban una mayor probabilidad de cumplirlo.

### **Teoría de la acción razonada**

La *teoría de la acción razonada* (Ajzen & Fishbein, 1980; Fishbein & Ajzen, 1975) sostiene que el determinante inmediato del comportamiento es la *intención* de las personas para realizar dicha conducta. Las intenciones de comportamiento, a su vez, son una función de (1) las *actitudes* de las personas hacia el comportamiento, determinadas por la creencia de que el comportamiento produce resultados positivos o negativos y (2) la *norma subjetiva*, modelada por la percepción acerca del valor que otras personas importantes otorgan al comportamiento y por su *motivación* en el cumplimiento de dichas normas.

La teoría de la acción razonada ha sido utilizada para predecir la adherencia de una serie de comportamientos relacionados con la salud, incluyendo el ejercicio. Un meta análisis de los estudios acerca de la utilidad de este modelo estableció que tanto la teoría de la acción razonada como la teoría del comportamiento planificado presentan un valor específico a la hora de predecir quién va a cumplir un régimen de ejercicios y quién no (Hausenblas, Carron & Mack , 1997). De forma más específica, el análisis reveló una fuerte conexión entre la actitud hacia el ejercicio y la intención de practicarlo, así como un fuerte vínculo entre la intención y el comportamiento en el ejercicio.

### **Modelo de creencias sobre la salud**

El *modelo de creencias sobre la salud* (Becker, 1979; Becker & Rosenstock, 1984) sostiene que cuatro creencias interactivas influyen en el cumplimiento de los comportamientos relacionados con la salud. Estas creencias, que presentan un efecto acumulativo a la hora de aumentar o disminuir los comportamientos de adherencia, son (1) la susceptibilidad percibida a las consecuencias negativas de la falta de cumplimiento, (2) la gravedad percibida de estas consecuencias, (3) la relación percibida entre coste y beneficio que presentan los comportamientos de adherencia y (4) las barreras percibidas para incorporar comportamientos de adherencia en el estilo de vida personal.

## **EVALUACION DE LA ADHERENCIA**

La evaluación de la adherencia plantea al menos dos cuestiones. En primer lugar, ¿cómo conocen los investigadores el porcentaje de pacientes que incumplen las recomendaciones del profesional? En segundo lugar, ¿Cómo pueden identificarse los comportamientos de no adherencia? La respuesta a la primera pregunta es que no se conoce con exactitud el grado de cumplimiento de estas recomendaciones, y que cualquier porcentaje facilitado no deja de ser una estimación.

En segundo término, al menos se dispone de cinco medios básicos para medir el grado de cumplimiento de los pacientes: (1) preguntar al facultativo, (2) preguntar al paciente, (3) preguntar a otras personas, (4) contar las pastillas, y (5) examinar las pruebas bioquímicas .

Ninguno de los cinco métodos básicos de evaluación del cumplimiento de las recomendaciones médicas resulta válido y fiable al mismo tiempo, No obstante, a excepción de un juicio clínico, la mayor parte de ellos presenta una validez y utilidad limitadas. Por esta razón, cuando la precisión es una cuestión decisiva, parece apropiado emplear dos o más de estas medidas para evaluar el grado de cumplimiento de las prescripciones por parte del paciente, procedimiento que ofrece una mayor precisión que una sola técnica de evaluación.

## CAPITULO VIII. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

- Rubén Omar Schiavelli Médico Nefrólogo, Jefe de Unidad de Nefrología del Hospital General de Agudos “Dr Cosme Argerich” de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y colaboradores escriben: ***Aspectos sociales de la no adherencia al tratamiento en trasplante renal*** y presentan el caso de un paciente de 28 años en tratamiento de hemodiálisis de 3 años de duración que fue trasplantado con un riñón de donante cadavérico. Diálisis. El caso pone de manifiesto la relevancia que tiene, en los tratamientos médicos, considerar los aspectos sociales, culturales, legales y económicos.

Una vez trasplantado el paciente se enfrenta a obligaciones vinculadas al cuidado de su salud, las que incluyen controles periódicos, dieta y tratamiento inmunosupresor. La falta de adherencia a este tratamiento es una de las causas de pérdida del trasplante. Existe una relación marcada entre la enfermedad renal crónica y la pobreza.<sup>17</sup>

- Ernes Yunyent, y Nuria Pujolar del Servicio de Nefrología del Hospital de la Esperanza Barcelona escriben ***Calidad De Vida En El Paciente Trasplantado***, mencionan que Las situaciones de estrés que sufren los pacientes y sus familiares son diversas ante el diagnóstico de la Insuficiencia Renal Crónica.

La calidad de vida de cada persona depende de la valoración que ella misma realice.<sup>18</sup>

- M. Fernández Lucas y Cols publican en la revista de Nefrología de Madrid en el año 1998 su artículo titulado ***Adhesión Al Tratamiento En Pacientes Receptores De Trasplante Renal. Estudio Multicéntrico Español.***

El objetivo del presente trabajo ha sido estimar la prevalencia de la adhesión al tratamiento en receptores de un trasplante renal en España. Para ello se ha realizado un estudio de corte transversal, con la participación de 1.353 pacientes trasplantados. Los resultados que la falta de adhesión es baja y básicamente a los fármacos noinmunosupresores<sup>19</sup>

- Cynthia L. Russell Sinclair School of Nursing, University of Missouri-Columbia, Columbia, Mo, publica en el Journal *Progress in Transplantation* su artículo: ***Culturally Responsive Interventions in Older African American Kidney Transplant Recipients***, su objetivo fue proporcionar una visión general de las intervenciones de un modelo desarrollado por Tripp- Reimer para mejorar la adherencia a la medicación inmunosupresora en pacientes afroamericanos mayores con trasplante renal.

Moviendo estas intervenciones con interés a la práctica y probando su eficacia para mejorar el cumplimiento de receptores de trasplante renal afroamericanos mayores es una práctica digna y un objetivo de investigación para la enfermería.<sup>20</sup>

- En el 2008 Kris Denhaerynck y colaboradores presentan en The Authors Journal compilation European Society for Organ Transplantation Publicación ***Clinical consequences of non-adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patient.*** Este estudio tuvo como objetivo investigar los factores de riesgo prevalentes y las consecuencias clínicas de la no adherencia a los fármacos inmunosupresores en los pacientes con trasplante de riñón. En 2001, la muestra de conveniencia incluyó adultos trasplante de riñón receptores (18 años de edad o más), todos los cuales estaban en menos 1 año después del trasplante.

El análisis de este estudio no indica ninguna relación entre los niveles de supervivencia del injerto / creatinina y no adhesión al régimen inmunosupresor.<sup>21</sup>

- Paola Andrea Acosta Hernández, Leidy Carolina Chapparro López, César Armando Rey Anacona publican en la revista Colombiana de psicología 2008 artículo titulado ***Calidad de vida y estrategias de afrontamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal.***

Se comparó la calidad de vida y las estrategias de afrontamiento en 120 pacientes con Insuficiencia Renal Crónica sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal, teniendo en cuenta la edad, sexo, escolaridad, estado civil y ocupación. Los instrumentos utilizados fueron una ficha socio demográfica, la prueba de calidad de vida WHOQOL-100 (Organización Mundial de la Salud, 1998) y el Cuestionario de Estrategias de Afrontamiento (Lazarus & Folkman, 1985). Se encontró que los pacientes en tratamiento de trasplante reportaban mayor calidad de vida y mejores estrategias de afrontamiento en comparación con los otros tratamientos, siendo mayores las puntuaciones en personas con edad de transición entre adultez media y tardía, mujeres, con estudios universitarios, casados y empleados.<sup>22</sup>

- En el 2009 The Authors Journal compilation\_The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons publica ***Immunosuppressant Therapy Adherence and Graft Failure Among Pediatric Renal Transplant Recipients*** por M. A. Chisholm-Burns, et al.

El objetivo del estudio fue determinar la asociación entre el tratamiento inmunosupresor, la adhesión y el fracaso del injerto en los receptores pediátricos con trasplante renal.<sup>23</sup>

- Rosa M Barquero Ruano y Cols presentan en la Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica del 2010 su artículo titulado ***Mala adherencia al tratamiento inmunosupresor de un paciente trasplantado renal.*** Se expone un caso clínico detectado en la Consulta de Trasplante Renal donde el paciente con 18 años de trasplantado dejó de tomar y modificó la

dosificación de la medicación inmunosupresora prescrita desde su tercer año pos trasplante debido a la influencia de circunstancias externas.

La evolución de este paciente determinó las siguientes conclusiones:

- El mal cumplimiento terapéutico se puede sospechar pero no se puede afirmar hasta que el paciente lo reconoce.
- Es muy importante la educación sanitaria y evitar las influencias de la información de otros pacientes.
- A pesar de su mal cumplimiento el paciente se mantiene durante años en situación clínica de nefropatía crónica estable, por posible tolerancia inmunológica.
- Todo esto nos demuestra el papel tan importante que tiene la Enfermera en la Consulta de Trasplante.<sup>24</sup>

- La Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica año 2010 publica el trabajo elaborado por Paloma Conde García, M Ángeles Coyo Montero y Roser Tosquella Amblás con el título ***Cumplimiento del tratamiento en el trasplante renal pediátrico.***

El objetivo de este trabajo fue, identificar las dificultades que presentaban las familias y los pacientes para el correcto cumplimiento del tratamiento en receptores de trasplante renal pediátrico.

Para ello se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal con la participación de 41 pacientes de edades comprendidas entre los 5 y 18 años.

En conclusión, los resultados del estudio indican que la falta de adhesión al tratamiento es baja<sup>25</sup>

- Kidney International 2010 publica Resumen de las Guías de práctica clínica KDIGO sobre el cuidado del receptor de trasplante renal en su apartado 11 menciona la importancia de la ***Prevención, Detección Y Tratamiento de la Falta de Adherencia.***<sup>26</sup>
- Dr. Octavio Rojas G. et al publican en la Revista Médica Clínica Las Condes - 2010 ***Intervención Psiquiátrica En Programa De Trasplantes***, El objetivo de este trabajo es mostrar la experiencia inicial que estamos desarrollando en la Unidad de Trasplantes de Clínica Las Condes.

La participación de psiquiatras en programas clínicos específicos como las unidades de trasplantes de órganos sólidos tiene fundamentaciones técnicas precisas dada la correlación entre síntomas psíquicos y las características clínicas específicas de las enfermedades médicas que requieren de este procedimiento. Cada vez hay una mayor preocupación en los clínicos y cirujanos en relación a los

factores psíquicos que obstaculizan la adherencia a los tratamientos e indicaciones médicas tanto antes como después de efectuado el trasplante.

La población de pacientes pre y post-trasplantados exhiben elevadas tasas de cuadros psiquiátricos específicos que ameritan un tratamiento coordinado multidisciplinario.<sup>27</sup>

- Cristina Herzog O. Enfermera Coordinadora. Centro de Trasplantes publica en la Revista Médica Clínica Las Condes - 2010 ***Educación al Paciente y la Familia en un Programa de Trasplante, Experiencia En CIC.***

Este artículo presenta el componente educativo entregado a los pacientes durante el proceso de su trasplante, desde su ingreso al programa hasta el alta y seguimiento ambulatorio post trasplante.

El rol educativo que cumple la enfermera determina una buena adherencia al tratamiento y control, disminuye el riesgo de complicaciones y de la pérdida del injerto.<sup>28</sup>

- María Isabel Durán Muñoz, Teresa Lope Andrea, María Rosario del Pino Jurado, María Cristina Chicharro Chicharro y Elisa Matilla Villar publican en La Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica año 2012 su artículo titulado ***Adherencia al tratamiento inmunosupresor en el paciente adulto con trasplante renal.*** Estudio descriptivo a través de un corte transversal en pacientes adultos, mayores de 18 años, con injerto renal funcional, que acuden a la consulta de trasplante renal. El objetivo fue conocer el grado de adherencia a la terapia inmunosupresora en pacientes adultos, mayores de 18 años, con trasplante renal. El resultado obtenido fue: El nivel de no adherencia obtenido ha sido bajo.<sup>29</sup>

## 6. Conclusiones

El Trasplante Renal no es la cura a la Insuficiencia Renal Crónica, representa una terapia de Sustitución Renal que al igual que la Diálisis Peritoneal y la Hemodiálisis debe de mantenerse un apego al tratamiento para mejorar la calidad de vida del paciente.

El trasplante renal brinda, mejores ventajas que cualquier otro tratamiento sustitutivo renal, ya que el paciente muestra más independencia hacia sus cuidados. Por todo ello, podemos decir objetivamente que el paciente trasplantado disfruta de una calidad de vida comparable a la población sana.

Una vez trasplantado el paciente se enfrenta a una serie de cambios biológicos, psicológicos y sociales, además de obligaciones vinculadas al cuidado de su salud, las que incluyen controles periódicos de seguimiento con su médico, dieta y tratamiento inmunosupresor. La falta de adherencia a este tratamiento es una de las causas de pérdida del injerto renal.

Estudios realizados con anterioridad relacionados con la adherencia al tratamiento de los pacientes con trasplante renal; determina que el nivel de la No adherencia al tratamiento que llevan es bajo, así mismo hacen mención de los factores que podrían afectar dicho tratamiento.

La falta de apego al régimen o tratamiento terapéutico es un problema existente y preocupante en el área médica, específicamente en el tratamiento de enfermedades crónicas o tratamientos de mantenimiento a largo plazo. En el contexto de las enfermedades crónicas, las consecuencias negativas que pudieran presentarse son: fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costos sanitarios.

Es importante considerar cuales son los factores que intervienen en la falta de apego al tratamiento. Unas de las causas del incumplimiento son los olvidos en la toma de la medicación, la falta de educación sanitaria sobre la enfermedad padecida, la complejidad del tratamiento prescrito, la inadecuada relación profesional de salud -paciente, las reacciones adversas y la falta de soporte familiar, social y sanitario.

Las estrategias de intervención tienen como objetivo mejorar el cumplimiento al apego y modificar aquellos factores que resulten limitantes en el paciente para su tratamiento.

De igual manera la constante falta de apego terapéutico ocasiona que el profesional de enfermería o de la salud valore la eficacia de la información que se les brinde al paciente y a su familia. Las intervenciones para mejorar el cumplimiento del tratamiento deben establecerse de forma programada e individualizada. Debe aplicarse en cada paciente una combinación de intervenciones, adaptándolas a sus características personales.

El papel educativo que realiza el profesional enfermería en un programa de trasplante es de vital importancia. La educación para la salud dirigida al paciente y a su familia es un componente importante para el éxito y evolución del trasplante.

Recalcando siempre las complicaciones tempranas y tardías a las que se expone si no hay una adherencia adecuada a su tratamiento de por vida.

En la educación para la salud, enfermería tiene un papel muy importante como profesionales de referencia de las personas con problemas de cronicidad, en el seguimiento de los procesos y activación y gestión de los recursos asistenciales tanto humanos como materiales.

Su formación profesional está basada entre otras, en el fomento del autocuidado siendo pues los profesionales idóneos por su perfil clínico y de educadores, con funciones de preparación y entrenamiento de los pacientes y sus familiares. La actitud de la enfermera debe facilitar la creación de climas tolerantes de entendimiento que favorezcan la comunicación. Impulsar la educación para la salud dictando medidas para la adopción de estilos de vida saludable y cambio de hábitos y actitudes para favorecer la salud y calidad de vida.

## 7. Sugerencias

- Realizar investigaciones sobre el impacto que tiene la estrategia educativa en los pacientes con tratamiento a largo plazo.
- Elaborar un plan de cuidados de enfermería, en donde se identifiquen los principales diagnósticos e intervenciones de enfermería para los pacientes con falta de apego al régimen terapéutico.
- Elaboración de un programa educativo multidisciplinar donde participen activamente el paciente y su familia.
- Elaboración de una escala de medición del nivel de comprensión del manual de paciente trasplantado.
- Evaluar la información de adquieren los pacientes sobre el manual del paciente trasplantado.

PLAN DE CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN EL

APEGO AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Dominio 1: Promoción de la salud	Clase 2: Gestión de la salud			
DIAGNOSTICO DE ENFERMERIA (NANDA)	RESULTADO (NOC)	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	PUNTUACION DIANA
<p><b>Etiqueta (problema) (P)</b></p> <p>Disposición para mejorar gestión de la propia salud.</p> <p><b>Factores relacionados (causas) (E)</b></p> <p><b>Características definitorias (signos y síntomas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifiesta deseo de manejar la enfermedad (p. ej., tratamiento, prevención de secuelas).</li> <li>• Describe la reducción de factores de riesgo.</li> </ul>	<p>Conocimiento: Régimen terapéutico</p> <p>Aumentar el nivel de conocimiento sobre el régimen terapéutico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Descripción de la justificación del régimen terapéutico</li> <li>- Descripciones de las responsabilidades de los propios cuidados para el tratamiento actual</li> <li>- Descripción de los beneficios del tratamiento de la enfermedad.</li> <li>- Descripción de la dieta prescrita</li> <li>- Descripción de la medicación prescrita.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ninguno</li> <li>2. Escaso</li> <li>3. Moderado</li> <li>4. Sustancial</li> <li>5. Extenso</li> </ol>	<p>Cada indicador tendrá una puntuación correspondiente a la valoración inicial, basada en la escala de medición que sirve para evaluar el resultado esperado. El objetivo de las intervenciones es mantener la puntuación e idealmente aumentarla. Ambos puntajes solo pueden ser determinados en la atención individualizada a la persona, familia o comunidad.</p>

### ***INTERVENCIONES (NIC): Potenciación de la disposición de aprendizaje***

#### **ACTIVIDADES**

- Comprobar el nivel de orientación/confusión del paciente
- Vigilar el estado emocional del paciente
- Fomentar la manifestación de verbal de sentimientos percepciones e inquietudes lograr la participación de la familia/seres queridos, si resulta oportuno
- Explicar como la información ayudara a que el paciente cumpla con las metas
- Ayudar al paciente a darse cuenta de la susceptibilidad a las complicaciones
- Ayudar al paciente a ver acciones alternativas que implican menos riesgo para su estilo de vida

### ***INTERVENCIONES (NIC): Enseñanza: medicamentos prescritos***

#### **ACTIVIDADES**

- Informar al paciente tanto del nombre genérico como del comercial de cada medicamento
- Informar al paciente acerca del propósito y acción de cada medicamento
- Instruir al paciente acerca de la dosis, vía y duración de los efectos de cada medicamento
- Revisar el conocimiento que el paciente tiene de las medicaciones
- Informar al paciente sobre de las consecuencias de no tomar o suspender bruscamente la medicación
- Instruir al paciente acerca de los posibles efectos adversos de cada medicamento
- Ayudar al paciente a desarrollar un horario de medicación escrito
- Recomendar al paciente llevar la documentación del régimen de medicación prescrita

### ***INTERVENCIONES (NIC): Enseñanza: medicamentos prescritos***

#### **ACTIVIDADES**

- Informar al paciente tanto del nombre genérico como del comercial de cada medicamento
- Informar al paciente acerca del propósito y acción de cada medicamento
- Instruir al paciente acerca de la dosis, vía y duración de los efectos de cada medicamento
- Revisar el conocimiento que el paciente tiene de las medicaciones
- Informar al paciente sobre de las consecuencias de no tomar o suspender bruscamente la medicación
- Instruir al paciente acerca de los posibles efectos adversos de cada medicamento
- Ayudar al paciente a desarrollar un horario de medicación escrito
- Recomendar al paciente llevar la documentación del régimen de medicación prescrita

Dominio 5: Percepción cognición		Clase 4: Cognición			
DIAGNOSTICO DE ENFERMERIA (NANDA)		RESULTADO (NOC)	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	PUNTUACION DIANA
<p><b>Etiqueta (problema) (P)</b></p> <p>Disposición para mejorar los conocimientos</p> <p><b>Factores relacionados (causas) (E)</b></p> <p><b>Características definitorias (signos y síntomas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explica su conocimiento del tema</li> <li>• Expresa interés en el aprendizaje</li> <li>• Conductas congruentes con los conocimientos manifestados</li> <li>• Describe experiencias previas relacionadas con el tema</li> </ul>		<p>Conocimiento: cuidados en la enfermedad</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Descripción de la dieta</li> <li>- Descripción del control de la infección</li> <li>- Descripción de la medicación</li> <li>- Descripción de la actividad prescrita</li> <li>- Descripción del régimen terapéutico</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ninguno</li> <li>2. Escaso</li> <li>3. Moderado</li> <li>4. Sustancial</li> <li>5. Extenso</li> </ol>	<p>Cada indicador tendrá una puntuación correspondiente a la valoración inicial, basada en la escala de medición que sirve para evaluar el resultado esperado. El objetivo de las intervenciones es mantener la puntuación e idealmente aumentarla.</p>

	<p>Conocimiento: medicación</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Declaración del nombre correcto de la medicación</li> <li>- Descripción de las precauciones de la medicación</li> <li>- Descripción de la administración correcta de la medicación</li> <li>- Descripción de cómo obtener la medicación y suministros requeridos</li> <li>- Identificación de pruebas de laboratorio necesarias.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Ninguno</li> <li>2.- Escaso</li> <li>3.- Moderado</li> <li>4.- Sustancial</li> <li>5.- Extenso</li> </ol>	<p>Ambos puntajes solo pueden ser determinados en la atención individualizada a la persona, familia o comunidad expresada en los registros clínicos de Enfermería.</p>
--	---------------------------------	--	--	--

**INTERVENCIONES (NIC): Potenciación de la disposición de aprendizaje**

	Conducta de búsqueda de salud	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hace preguntas cuando es necesario</li><li>- Realiza auto detección cuando es necesario</li><li>- Contacta con profesionales sanitarios cuando es necesario</li><li>- Busca información actual relacionada con la salud</li><li>- Describe estrategias para maximizar la salud</li></ul>	<ol style="list-style-type: none"><li>1.- Nunca demostrado</li><li>2.-Raramente demostrado</li><li>3.- A veces demostrado</li><li>4.- Frecuentemente demostrado</li><li>5.- Siempre demostrado</li></ol>	
--	-------------------------------	--	--	--

**ACTIVIDADES**

- Comprobar el nivel de orientación/confusión del paciente

**INTERVENCIONES (NIC): Intercambio de información de cuidados de salud**

queridos, si resulta oportuno

- Explicar como la información ayudara a que el paciente cumpla con las metas
- Ayudar al paciente a darse cuenta de la susceptibilidad a las complicaciones
- Ayudar al paciente a ver acciones alternativas que implican menos riesgo para su estilo de vida
- 

**INTERVENCIONES (NIC): Enseñanza: individual****ACTIVIDADES**

- Valorar el nivel actual de conocimientos y comprensión de contenidos del paciente
- Valor el nivel educativo del paciente
- Potenciar la disponibilidad del paciente para aprender si procede
- Corregir las malas interpretaciones de la información, si procede
- Incluir a la familia/ser querido, si procede

## **ACTIVIDADES**

- Identificar al cuidador con el que intercambia la información y el lugar donde se encuentra
- Describir el historial de salud del pertinente
- Determinar los diagnósticos médico y de cuidados resueltos, si procede
- Describir el plan de cuidados incluyendo la dieta, las medicaciones y el ejercicio
- Describir la intervenciones de enfermería llevadas a cabo
- Fijar la cita de retorno para el seguimiento de los cuidados
- Describir el papel de la familia en la continuación de los cuidados
- Determinar la capacidad del paciente y de la familia en el desarrollo de los cuidados después del alta
- Pedir información a profesionales sanitarios de otros centros
- Compartir la información de otros profesionales de la salud con el paciente y la familia, si procede

## 8. Referencias Bibliohemerográficas

1. Terapia Inmunosupresora en el Trasplante Renal, México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009.
2. Adherencia a los Tratamientos a Largo Plazo, Pruebas para la acción. Suiza; Junio 2001. Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2004.p 1 – 222.
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [Página principal en Internet], México: 2014 [actualizada en febrero de 2008; acceso marzo 2014]. <http://www.inegi.org.mx/>.
4. PROBIOMED.<http://www.probiomed.com.mx/divisiones/art-culos-de-alta-especialidad/insuficiencia-renal-cr-nica/trasplante-renal/>
5. Valdez R. Trasplante Renal. Medigraphic. [Revista en Internet] .2008 [acceso Enero 2014];3(3) [aprox. 100 p.].Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2008/rr083f.pdf>
6. MartínP, Errasti P. Trasplante Renal. Anales Sis San Navarra [serie en Internet]. 2006 [citado Enero 2014]; 29(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en:[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272006000400008](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400008)
7. DíazC. Mecanismos de Acción de los Fármacos Inmunosupresores. Revista Chilena de Reumatología.2008 [Consultado 20 febrero 2014]; 24(2):73-88. Disponible en: <http://www.revista.chilena.de.reumatologia.cl/>
8. Alberú J, Mancilla Urrea E. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. Rev. de Inv. Clínica: [serie en Internet].2005 Marzo [citado febrero 2014]; 57 (2): [aprox. 200 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2005/nn052o.pdf>
9. M. A. de Cos y J. Merino. Fármacos inmunodepresores e inmuno estimuladores
10. Lovesio C. Medicina Intensiva [libro electrónico]. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2001 [citado febrero 2014]. Disponible en: [http://www.intramed.net/sitios/libro\\_virtual3/pdf/13\\_6.pdf](http://www.intramed.net/sitios/libro_virtual3/pdf/13_6.pdf)
11. Sunil Kripalani, MD, MSc; Xiaomei Yao, MD; R. Brian Haynes, MD, PhD. Systematic Review. Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions. Arch Intern Med. 2007;167: 540-550.
12. Adherencia Terapéutica: Estrategias Prácticas de Mejora. Notas Farmacoterapéuticas. Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. 2006; 13(8).

13. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical guideline 76: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
14. Conthe P, Márquez E. Documento de Consenso. Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro enfermedades crónicas perspectivas de futuro. Documento de Consenso Adherencia y cumplimiento terapéutico 2012:7-49.
15. Orueta R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. Rev. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2005; 29(2): 40-48.
16. Cantú Guzmán R, Uribe Arnaiz B, Cirlos Martínez C. Suceso vital y factores psicosociales asociados: el caso de pacientes con insuficiencia renal. Psicología y Salud. [Revista en Internet]. 2011 Enero [citado Marzo 2014]; 21(1): 91-102. Disponible en: <http://www.uv.mx/psicysalud/psicysalud-21-1/21-1/Rodrigo-Cantu-Guzman.pdf>
17. Canché-Arenas A, Reza-Orozco M, Rodríguez-Weber F. Calidad de vida en pacientes con trasplante renal del Hospital Ángeles del Pedregal. MedIntMex. [Revista en Internet]. 2011 [citado Marzo 2014]; 27(5):446-454. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim115>
18. Schiavelli R, Fontana R, Merino D. Aspectos Sociales de la No Adherencia al Tratamiento En Trasplante Renal. Argentina; 1-13.
19. Yunyent E, Pujolar N. Calidad De Vida En El Paciente Trasplantado. Barcelona; 1-5.
20. Fernández L, López J, Miranda B, Matesanz R. Adhesión al Tratamiento en Pacientes Receptores de Trasplante Renal. Estudio multicéntrico español. Nefrología. 1998;18(4):316-325.
21. Cynthia L. Russell. Culturally responsive interventions to enhance immunosuppressive medication adherence in older African American kidney transplant recipients. Progress in Transplantation. September 2006;16(3):187-196.
22. Denhaerynck K, Burkhalter F, Schafer-Keller P, Steiger J, Bock A, De Geest S. Clinical consequences of non-adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. The Authors Journal compilation. 2008 European Society for Organ Transplantation 22 (2009): 441–446

23. Acosta P, Chaparro L, Rey C. Calidad de vida y estrategias de afrontamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal. *Revista Colombiana de Psicología*. 2008;17. Colombia: 9-26
24. Chisholm-Burns M. A, Spivey C. A, Rehfeld R, Zawaideh M, Roe D. J, Gruessner R. Immunosuppressant Therapy Adherence and Graft Failure Among Pediatric Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 2497–2504.
25. Barquero R, Barambio E, Rodríguez J. Mala adherencia al tratamiento inmunosupresor de un paciente trasplantado renal. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol* 2010; 13 (4): 267-269.
26. Conde P, Coyo M, Tosquella R. Cumplimiento del tratamiento en el trasplante renal pediátrico. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol* 2010; 13 (3): 173-179.
27. Kidney International Foundation. Resumen de las guías clínicas sobre el cuidado de receptor de trasplante renal, 2010.
28. Rojas O, Krauskopf V, Umaña J, Erazo R. Intervención Psiquiátrica En Programa De Trasplantes. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2010; 21(2): 286 – 292.
29. Herzog C. Educación Al Paciente Y La Familia En Un Programa De Trasplante, Experiencia en CLC. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2010; 21(2): 293 – 299.
30. Durán M, Lope T, del Pino M, Chicharro M, Matilla E. Adherencia al tratamiento inmunosupresor en el paciente adulto con trasplante renal. *Enferm Nefrol* 2012: Octubre-Diciembre; 15 (4): 300-305