



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO

**TRASPLANTE RENAL: NIVELES DE TRANSAMINASAS Y SU RELACIÓN CON  
EL USO DE PARACETAMOL DURANTE EL TRANSOPERATORIO Y  
POSTOPERATORIO.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en  
Anestesiología

Nurys Stella Hernández Pimienta

Tutor: Carlos Marín

Caracas, diciembre 2014

---

**Dr. Carlos Marín Marín.**

**Tutor**

---

**Dr. Ildemaro Salas**

**Director del curso de Post-grado**

---

**Dra. María Esther Román.**

**Coordinadora Docente del curso de Post-grado:**

## INDICE DE CONTENIDO

|              |    |
|--------------|----|
| RESUMEN      | 1  |
| INTRODUCCIÒN | 6  |
| METODOS      | 39 |
| RESULTADOS   | 45 |
| DISCUSION    | 46 |
| REFERENCIAS  | 49 |
| ANEXOS       | 56 |

*Trasplante renal: Niveles de transaminasas y su relación con el uso de paracetamol durante el transoperatorio y postoperatorio*

**Nurys Stella Hernández Pimienta**, C.E. 55.304.427 Sexo: Femenino, E-mail: [nshp17@hotmail.com](mailto:nshp17@hotmail.com). Telf: 04149102476 Dirección: Avenida Soublette de San Bernardino, Edificio Villa Saboya piso2 Apartamento 2B, Caracas, Venezuela. Curso de Especialización en Anestesiología, Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

Tutor: **Carlos Marín Marín**, C.I. 8699512 Sexo: Masculino, E-mail: [cjmarinm@hotmail.com](mailto:cjmarinm@hotmail.com). Telf: 04141818559 Dirección: Avenida los próceres residencia royal palace piso 8 apto th1 San Bernardino, Caracas, Venezuela. Curso de Especialización en Anestesiología, Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

## **RESUMEN**

Objetivo: En este estudio se planteó relacionar el uso de paracetamol endovenoso durante el transoperatorio y postoperatorio con los niveles de transaminasas en pacientes sometidos a trasplante renal. El paracetamol es el agente analgésico más comúnmente usado para el tratamiento de dolor posoperatorio de leve a moderado. Sin embargo se han reportado casos de severa hepatotoxicidad por sobredosis significativa a través de un incremento en la producción de un metabolito reactivo N- acetil-para-benzoquinoneimina (NAPBQ) dando como resultado muerte de los hepatocitos; en situaciones de insuficiencia renal grave, la eliminación de paracetamol se retrasa ligeramente. Por lo tanto, no resulta incoherente pensar que el aumento en el tiempo de eliminación del fármaco genere acumulación de sus metabolitos pudiendo producir elevación de las transaminasas. Métodos: El estudio fue de tipo prospectivo, descriptivo, observacional, con una población de 20 pacientes con enfermedad renal crónica estadio IV y V, edades entre 16 y 75 años sometidos a trasplante renal; recibieron 1gr de paracetamol endovenoso durante el transoperatorio y posteriormente 1 gr cada 6 horas por 5 días y se evaluó el perfil de transaminasas y la escala análoga del dolor diariamente. Resultados: Los valores de ALT tendieron a las disminución, los de AST hubo diferencias en basal respecto a los día 3 y 5. En cuanto al dolor todos los cambios respecto al basal fueron significativos con reducción de dolor. Conclusiones: no se evidenció aumento

significativo en los niveles de AST y ALT y se proporcionó adecuada analgesia a partir del posoperatorio mediato

**Palabras claves: paracetamol, trasplante renal, transaminasas, dolor postoperatorio**

#### **ABSTRACT**

Objective: to relate the use of intravenous paracetamol intraoperative and postoperative with transaminase levels in patients undergoing renal transplantation. Paracetamol is the most commonly analgesic agent used for the treatment of postoperative pain from mild to moderate. However there have been reports of severe hepatotoxicity significant overdose through an increase in the production of a reactive metabolite N -acetyl- para- benzoquinoneimine (NAPBQ) resulting in death of the hepatocytes in cases of severe renal insufficiency, elimination of acetaminophen is slightly delayed. Therefore, it is not inconsistent to think that the decrease in drug clearance time generate accumulation of its metabolites may produce elevated transaminases. Methods: The study is prospective, descriptive, observational , with a population of 20 patients with chronic kidney disease stage IV and V , aged between 16 and 75 years undergoing renal transplantation; received intravenous paracetamol 1 g during surgery and then 1 g every 6 hours for 5 days and the profile of transaminases and analog pain scale was assessed daily. Results: ALT values tended to decline, AST there were differences in baseline compared to day 3 and 5. in terms of pain all the changes from baseline were significant in reducing pain. Conclusion: no significant increase was seen in the levels of AST and ALT and adequate analgesia was provided from mediate postoperative

**Keywords: acetaminophen, renal transplantation, transaminases, postoperative pain**

## **INTRODUCCION**

La mayoría de las enfermedades renales pueden producir un daño estructural suficientemente grave como para causar una disminución crónica del filtrado glomerular y del clearance de los fármacos<sup>(1)</sup>

El paracetamol o acetaminofén pertenece al grupo de medicamentos llamados analgésicos y antipiréticos el cual es utilizado por vía endovenosa en el tratamiento del dolor, especialmente después de cirugía.

Es de interés por parte de nosotros los anestesiólogos tratar de administrar medicamentos eficaces para el manejo de nuestros pacientes y que a su vez no representen un agente nocivo para el organismo de los mismos. Como resultado de esto se ha hecho común el uso del paracetamol como medicamento para analgesia posoperatoria al cual en comparación con otros medicamentos se conocen pocas contraindicaciones o efectos adversos.

Con el desarrollo de esta investigación relacionaremos el uso de paracetamol endovenoso durante el transoperatorio y postoperatorio con los niveles de transaminasas en pacientes sometidos a trasplante renal y evaluaremos a su vez su capacidad para producir buena analgesia posoperatoria

### **Planteamiento y delimitación del problema.**

La evolución natural de muchas nefropatías produce un estado de insuficiencia renal crónica (IRC) progresiva, que suele evolucionar en periodos de tiempo variables, no inferiores a 15 años, a la insuficiencia renal terminal (IRT). Se acepta a nivel mundial, entre 80 y 100 pacientes por millón de habitantes y por año mueren por fracaso renal crónico si no se incorporan a programas de tratamiento activo: diálisis y/o trasplante <sup>(1)</sup>. El progreso experimentado por los trasplantes en los últimos 40 años ha sido espectacular <sup>(2)</sup>, mejorando grandemente la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal <sup>(3)</sup>.

Muchos fármacos empleados durante el transoperatorio y en el posoperatorio de trasplante renal dependen, cuando menos en parte, de la excreción renal para su eliminación <sup>(4)</sup>. La insuficiencia renal incide en casi todos los pasos del movimiento de los fármacos por el organismo, conjunto conocido como farmacocinética. Los componentes de la farmacocinética

que con mayor frecuencia se afectan en la insuficiencia renal son: absorción gastrointestinal, grado de unión a proteínas y volumen de distribución, reabsorción y secreción tubular, metabolismo hepático y renal, sensibilidad de los receptores <sup>(5)</sup>. Es frecuente entonces que algunos metabolitos de los medicamentos con actividad farmacológica se retengan en la insuficiencia renal, creando efectos indeseables, incluso con niveles normales del medicamento administrado <sup>(6)</sup>.

El paracetamol es el agente analgésico más comúnmente usado para el tratamiento de dolor posoperatorio de leve a moderado <sup>(7)</sup>. Por otra parte el paracetamol tiene pocas contraindicaciones o efectos adversos y carece de interacciones medicamentosas significativas <sup>(8)</sup>, lo cual lo constituye en un analgésico de suma importancia para el manejo del dolor posoperatorio en este tipo de pacientes. Sin embargo se han reportado casos de severa hepatotoxicidad por sobredosis significativa de paracetamol (>140 mg/kg)<sup>(9)</sup>, a través de un incremento en la producción de un metabolito reactivo N- acetil-para-benzoquinoneimina (NAPBQ) el cual reacciona con el grupo cisteína de las proteínas hepatocelulares dando como resultado muerte de los hepatocitos; en situaciones de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min), la eliminación de paracetamol se retrasa ligeramente, variando la vida media de eliminación de 2 a 5,3 horas. Para los conjugados de glucurónido y de sulfato, en los sujetos con insuficiencia renal grave la velocidad de eliminación es 3 veces más lenta que en los sujetos sanos. Por lo tanto, no resulta incoherente pensar que el aumento en el tiempo de eliminación del fármaco genere acumulación de sus metabolitos pudiendo producir elevación de las transaminasas. Sin embargo en nuestra búsqueda no encontramos evidencia científica que lo avale.

Actualmente la incidencia de elevación de las transaminasas después del uso de paracetamol como parte del protocolo analgésico después de trasplante renal resulta incierta.

Es por esto que consideramos importante evaluar el perfil de seguridad del paracetamol como agente analgésico en pacientes con insuficiencia renal crónica, planteándonos el siguiente interrogante:

¿Cómo se comportan los niveles de transaminasas en relación al uso de paracetamol endovenoso en dosis terapéuticas administrado durante el transoperatorio y postoperatorio de

trasplante renal en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo en el periodo comprendido entre julio de 2013 a julio de 2014? .

### **Justificación e Importancia**

Durante las últimas décadas se han realizados diferentes estudios epidemiológicos a acerca de la insuficiencia renal crónica. Un estudio sobre epidemiología de la insuficiencia renal crónica en España (estudio EPIRCE) que se cerró en noviembre de 2008, y que estudia una población mayor de 18 años, aleatorizada y repartida por el territorio nacional, demostró que el 9,16% de la población española presenta algún grado de enfermedad renal crónica <sup>(10,11)</sup>. Y lo que realmente es importante: que el 6,83% presenta un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min, y que el 1,38% de la población general española presenta un filtrado glomerular inferior a 45 ml/min. Estas cifras son algo superiores en la mujer que en el varón y muy comparables a las que se observan en otros países en estudios previos. Si analizamos los datos de la prevalencia de enfermedad renal crónica <sup>(12,13)</sup> en mayores de 65 años, observamos que en el estudio EPIRCE se alcanza el 23,67%, una cifra ligeramente inferior a la encontrada en Canadá (35,7%), y Finlandia (35,8%), pero similar a la de EE.UU. (23,4%) <sup>(14)</sup>. De acuerdo a declaraciones de la Dra. Carmen Luisa Milanés, Coordinadora del Componente de Donación y Trasplante de órganos y tejidos del Ministerio del Poder Popular para la Salud, en Venezuela están registradas aproximadamente 10.000 personas con enfermedad renal crónica sometidas a diálisis.

Desde hace 10 años, y tras el establecimiento de toda una infraestructura al servicio de la donación y la sistematización de la detección de donantes y la obtención de órganos, el número de donantes ha crecido progresivamente. La tasa de donación ha subido hasta superar los 33 donantes por millón de población, cifra que supone más del doble de la media de la Unión Europea o más de 10 puntos por encima de Estados Unidos. Como dato curioso se puede apuntar que la tasa de donación más baja de todas las Comunidades autónomas españolas de 16.4 donantes por millón de población, supera muchos de los países europeos donde la tasa de donación ha caído progresivamente; A pesar de que no todos los trasplantes renales son realmente exitosos, es importante seguir trasladando a quirófano a “cualquier posible” donante del que se vislumbre una posibilidad de utilización (que cumpla con criterios para donar). Si no lo hacemos así, seguramente muchos órganos no se hubiesen extraído y por

lo tanto implantado <sup>(15)</sup>. Es llamativo observar como la incidencia y prevalencia de IRC aumentan de año en año y como los porcentajes de pacientes en lista de espera se reducen progresivamente. Hace 10 años, un 40% de los pacientes en diálisis estaba en lista de espera para trasplante renal, hoy día, tan solo el 21% <sup>(16)</sup>.

El dolor postoperatorio (POP) alcanza una intensidad severa en una proporción elevada de los pacientes <sup>(17-19)</sup>. Lo anterior contrasta con los avances logrados en el conocimiento fisiopatológico del dolor, al desarrollo de nuevos medicamentos y al diseño de nuevas técnicas para su tratamiento. Más de la mitad de los pacientes postquirúrgicos experimentan dolor postoperatorio severo de forma innecesaria.

La evidencia ha demostrado que un inadecuado manejo del dolor postoperatorio tiene consecuencias fisiológicas y psicológicas nocivas en los pacientes, aumenta la morbimortalidad, prolonga la estancia hospitalaria y proyecta una imagen negativa del medio sanitario ante una población cada vez mejor informada y más exigente <sup>(20-23)</sup>.

El dolor causa un incremento de la actividad simpática con múltiples efectos en varios órganos y sistemas. En pacientes susceptibles puede inducir fenómenos de isquemia miocárdica, al aumentar la frecuencia cardíaca y el trabajo cardíaco. Además, esta hiperactividad simpática incrementa la incidencia de íleo, retención urinaria, náusea y vómito postoperatorio (además de los efectos adversos producidos por los medicamentos utilizados para analgesia POP) <sup>(20-23)</sup>.

Se ha demostrado que métodos simples en el manejo del dolor pueden ser muy efectivos, siempre y cuando estén asociados a una adecuada educación, documentación y protocolos de administración de analgésicos <sup>(24,25)</sup>. Lo anterior genera una alta expectativa, tanto en países en vía de desarrollo como en países desarrollados, donde persiste una alta frecuencia de dolor posquirúrgico severo, a pesar de contar con recursos y tecnología avanzada para el manejo del dolor <sup>(18,20)</sup>.

Considerando que en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, de la ciudad de Caracas, en el año 2012 se realizaron 81 trasplantes renales, es de suma importancia para el adecuado manejo asistencial de estos pacientes buscar estrategias simples, seguras y costo-efectivas que optimicen el manejo del dolor POP de todos los pacientes, dadas las implicaciones significativas de un inadecuado e inseguro manejo del dolor.

Los fármacos más utilizados y con mayor efectividad demostrada en analgesia POP son los opioides, los antiinflamatorios no esteroides (AINES), el acetaminofén y otros adyuvantes como la ketamina, la gabapentina, entre otros. En la población en general los opioides son los fármacos más efectivos para el control del dolor POP moderado a severo en los primeros tres días posquirúrgicos, sin embargo, en el caso de estos pacientes con insuficiencia renal crónica el interés radica en que los opioides utilizados para manejo del dolor tales como morfina, meperidina, hidromorfona, fentanil, tramadol, o están contraindicados en IRC o tienen muchos efectos adversos debido a la acumulación de metabolitos activos de alguno de ellos, tales como depresión respiratoria y convulsiones, así como son náusea, vómito, prurito, sedación y retención urinaria. Dado que todos los AINEs tienen potencial para inducir deterioro renal, estos fármacos se deberían evitar en pacientes con enfermedad renal activa <sup>(26)</sup>.

En contraparte el acetaminofén “Paracetamol”, es un fármaco con propiedades analgésicas significativas, sin contraindicaciones a dosis terapéuticas (excepto hipersensibilidad al medicamento) y con una alta seguridad en sus efectos adversos <sup>(27)</sup>, no afecta a la mucosa gástrica, a la coagulación sanguínea o los riñones, y a diferencia de los analgésicos opioides, no provoca euforia ni altera el estado de humor del paciente. Al igual que los AINEs, no se asocia con problemas de adicción, tolerancia o síndrome de abstinencia <sup>(27)</sup>.

Aunque hepatotoxicidad (definida como aumento en la concentración de alanina aminotransferasa ALT >1000 U/l) después de dosis terapéuticas de paracetamol no han sido reportados <sup>(28,29)</sup>. Watkins et al observaron una alta incidencia de elevación de alanina transferasa (31 - 44%) de más de tres veces el límite superior normal en sujetos saludables tratados con paracetamol después de 3 días de su uso, sin embargo hay que tener en cuenta que en el mismo los pacientes fueron asignados en 5 grupos (placebo vs paracetamol 4 gr diarios o combinación del paracetamol con uno de tres diferentes opioides), como resultado de esta publicación médicos y farmacéuticos son ahora conscientes de una posible lesión hepática asociada con la dosis terapéutica de paracetamol para el tratamiento de dolor agudo y crónico <sup>(30-32)</sup>. Si un nivel elevado de ALT pudo ser observado en sujetos sanos después de tomar 4 g de paracetamol por día por 3 días, es posible que este problema pueda ser más frecuente para los pacientes con insuficiencia renal crónica debido al uso concomitante de fármacos que pueden afectar el hígado y alteración de la perfusión hepática. Es por es por esto que consideramos importante

evaluar el perfil de seguridad del paracetamol endovenoso como un agente analgésico para pacientes sometidos a trasplante renal.

En la actualidad existen algunos fármacos en los que es conocido que existe un riesgo de lesión hepática relativamente frecuente, o bien que este riesgo puede asociarse a gravedad, en los que se han definido estrategias de monitorización y control de la función hepática para tratar de evitar el desarrollo de lesiones graves. En el caso del paracetamol en particular “La hepatotoxicidad solo ha sido reportada en casos de sobredosis por el medicamento o por el uso a dosis máxima del mismo de forma crónica”. Intervenciones realizadas para la prevención de la misma (hepatotoxicidad) consiste en monitorización y control durante el tratamiento con el mismo de ALT , fosfatasa alcalina y bilirrubina, siendo la ALT el indicador más sensible y en caso tal se encuentren datos sugestivos de hepatotoxicidad por el medicamento la actitud inmediata a tomar es la suspensión inmediata del medicamento <sup>(33)</sup>.

Finalmente y no menos importante, el alivio del dolor postquirúrgico es un compromiso ético con nuestros pacientes, dado que si ellos ponen toda su confianza en el conocimiento médico para realizar cirugías que generan dolor intenso, a su vez el médico debe emplear ese conocimiento para proveer *Analgesia segura y eficaz*.

## **Antecedentes**

El paracetamol tiene un registro de seguridad bien contrastado y el tratamiento crónico con 4 gr/día de paracetamol ha demostrado ser seguro, sin embargo un reciente estudio denominado elevación de las transaminasas en adultos sanos quienes recibieron 4 gr de acetaminofén diario realizado en Cambridge, Estados Unidos, de Watkin et al (2006) ha detectado aumentos anormales de transaminasas en adultos sanos que toman 4gr/día de paracetamol, la máxima dosis diaria recomendada. La posibilidad de toxicidad hepática se observó por primera vez durante el ensayo clínico de una nueva combinación de hidrocodona y paracetamol, estos investigadores llevaron a cabo un ensayo controlado doble ciego y aleatorizado de 145 adultos sanos, cada participante recibió o bien placebo, o 1 de tres combinaciones de paracetamol y el opioide o paracetamol solo, además cada grupo de tratamiento recibió 4 gr diarios de paracetamol durante 14 días. Ninguno de los 39 pacientes que recibió placebo presento aumento de transaminasas por encima de lo normal. Sin embargo estas enzimas se elevan

hasta más de 3 veces el límite superior entre el 31 y 44 por ciento de los 4 grupos distintos de tratamiento, incluidos aquellos que solo recibieron paracetamol. En ningún participante la concentración pico de paracetamol superaron los límites terapéuticos y una vez suspendido el tratamiento los valores séricos disminuyeron generalmente hasta niveles indetectables antes que se resolviera el aumento de transaminasas <sup>(34)</sup>.

Van Aken, Brodner G y et al, realizaron un estudio en el Hospital Marien Dueren de Alemania denominado eficacia del paracetamol endovenoso comparado con dipirona y parecoxib para el manejo del dolor postoperatorio después de cirugía menor a intermedia concluyendo que el paracetamol endovenoso tiene una eficacia equivalente o más a los analgésicos no opioides tales como dipirona y parecoxib cuando es usado como parte de terapia multimodal en dolor postoperatorio. <sup>(35)</sup>

Koppert W y Frottsh K en un estudio realizado en el Hospital Erlangen de Alemania denominado el efecto del paracetamol y parecoxib sobre la función renal en pacientes ancianos sometidos a cirugía ortopédica observaron a 25 pacientes quienes recibieron 1000 mg vía endovenosa de Paracetamol y 25 paciente quienes recibieron 40 mg vía endovenosa de Parecoxib con dosis seriadas en los tres días posteriores y al determinar pruebas de función renal demostraron que el paracetamol es percibido como una droga segura para el manejo del dolor agudo especialmente en pacientes con función renal comprometida, reportando como conclusión que el paracetamol no tiene efectos sobre la función glomerular de sujetos normales y es recomendado como analgésico seguro para pacientes con insuficiencia renal <sup>(36)</sup>.

Jalan R et al en un estudio realizado en el instituto de hepatología de la Universidad de London denominado Paracetamol: es la dosis terapéutica completamente segura?, observaron una alta incidencia de elevación de alanina transferasa (31 - 44%) de más de tres veces el límite superior normal en sujetos saludables tratados con paracetamol después de 3 días de su uso, sin embargo hay que tener en cuenta que en el mismo los pacientes fueron asignados en 5 grupos (placebo vs paracetamol 4 gr diarios o combinación del paracetamol con uno de tres diferentes opioides) <sup>(30)</sup>.

## Marco Teórico

### *Insuficiencia renal crónica*

Recientemente, la *National Kidney Foundation* estadounidense ha propuesto a través de las guías de práctica clínica K/DOQI una definición y una clasificación de la Enfermedad renal crónica (ERC) con los objetivos, entre otros, de aunar criterios y facilitar de forma sencilla y práctica el diagnóstico precoz de la enfermedad independientemente de la causa original <sup>(37)</sup>.

La ERC se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en vez de por una biopsia renal por lo que el diagnóstico de ERC, ya se establezca por un FG disminuido o por marcadores de daño renal, puede realizarse sin conocimiento de la causa. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada <sup>(37)</sup>.

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública. La manifestación más grave de la ERC, la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) subsidiaria de tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia crecientes desde hace dos décadas <sup>(37)</sup>.

Se estima que por cada paciente en un programa de diálisis o trasplante puede haber 100 casos de ERC menos grave en la población general. Por un lado, estos casos constituyen la base de los pacientes que llegarán más tarde a una ERC avanzada. Por otro lado, estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular elevado y sufren una morbilidad por eventos cardiovasculares que, probablemente, tenga un impacto en la salud mayor que la evolución hacia la necesidad de tratamiento renal sustitutivo <sup>(37)</sup>.

De modo un tanto arbitrario se subdivide la insuficiencia renal crónica en 5 estadios, con el ánimo de subrayar las notables diferencias entre los períodos iniciales y finales de la misma, lo que lógicamente obliga a que las medidas terapéuticas sean muy distintas en cada momento <sup>(37)</sup>.

Como se ha citado antes, en la Tabla 3 se expone la clasificación de la ERC en estadios propuesta en las guías K/DOQI del año 2002.

En el estadio 1, daño renal con FG normal o aumentado (FG 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la ERC se establece por la presencia de alguno de los datos de daño renal expuestos en la Tabla 4. Situaciones representativas de este estadio son los casos con micro albuminuria o proteinuria persistente con FG normal o aumentado o el hallazgo ecográfico de una enfermedad poliquística con FG normal o aumentado <sup>(37)</sup>.

El estadio 2 corresponde a situaciones de daño renal acompañadas de una reducción ligera del FG (FG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La detección de un FG ligeramente disminuido puede ser frecuente en ancianos. En la tercera edición de la NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) prácticamente un 75% de los individuos mayores de 70 años presentaron un FG estimado < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>92</sup>. El hallazgo de un FG levemente reducido debe llevar a descartar datos de daño renal, fundamentalmente micro albuminuria o proteinuria mediante la realización del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina y alteraciones en el sedimento urinario mediante el análisis sistemático clásico <sup>(37)</sup>.

También se valorará la existencia de situaciones de riesgo de ERC, fundamentalmente hipertensión arterial (HTA) y diabetes <sup>(37)</sup>. Los casos con ERC estadios 1 y 2 son subsidiarios de beneficiarse del diagnóstico precoz y del inicio de medidas preventivas de progresión de la ERC y de la patología cardiovascular <sup>(37)</sup>.

El estadio 3 de la ERC es una disminución moderada del FG (FG entre 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Los datos de daño renal pueden estar ausentes o presentes pues ya no se constituyen en parámetros necesarios para el diagnóstico de este estadio. En este estadio se observa un riesgo claramente aumentado de progresión de la ERC y de complicaciones cardiovasculares y pueden aparecer las complicaciones clásicas de la insuficiencia renal como la anemia o las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico <sup>(37)</sup>.

Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados de forma global desde el punto de vista cardiovascular y renal y deben recibir tratamiento adecuado para la prevención a ambos niveles y, en su caso, para las complicaciones que se detecten. Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados y tratados conjuntamente con un especialista si el médico que ha diagnosticado la enfermedad no puede asumir la evaluación y el tratamiento<sup>(37)</sup>.

El estadio 4 es una disminución grave del FG (FG entre 15 y 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tanto el riesgo de progresión de la insuficiencia renal al estadio 5, como el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiovasculares son muy elevados<sup>(37)</sup>.

El nefrólogo debe participar en el manejo de los pacientes con ERC en este estadio pues, además de la terapéutica específica de cada caso, habrá que valorar la instauración de una preparación para el tratamiento renal sustitutivo<sup>(37)</sup>.

El estadio 5 de la ERC es un FG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y se denomina también fallo renal (*kidney failure*). La valoración de la indicación del tratamiento renal sustitutivo es perentoria, especialmente cuando se presentan síntomas o signos urémicos<sup>(37)</sup>.

#### *Prevalencia de la enfermedad renal crónica*

La descripción clásica de la epidemiología de la ERC se ha restringido a la información sobre la IRCT en tratamiento renal sustitutivo procedente de los registros de diálisis y trasplante. Sucesivos informes del *United States Renal Data System (USRDS)* han documentado un aumento de la incidencia y prevalencia de IRCT en Estados Unidos en las últimas dos décadas. La incidencia actual se sitúa en los varones en 404 casos por millón de población y en las mujeres en 280 casos por millón de población. Se estima que la prevalencia de IRCT en tratamiento sustitutivo puede duplicarse en la década presente. En Europa, donde la incidencia de IRCT es claramente inferior a la de Estados Unidos, se ha detectado un incremento anual cercano al 5% de pacientes en diálisis o con un trasplante renal<sup>102</sup>. En nuestro país la incidencia de IRC en tratamiento sustitutivo se sitúa en 126 casos por millón de población,

observándose también la especial repercusión de la edad avanzada, la HTA, la enfermedad vascular y la diabetes <sup>(37)</sup>.

Sin embargo, la epidemiología de estadios anteriores de ERC ha sido menos estudiada. El citado análisis de la tercera edición de la NHANES describió que la prevalencia de la ERC en población adulta no institucionalizada en Estados Unidos fue del 11%, estimándose que por cada caso de IRCT puede haber 100 individuos con ERC en estadios anteriores. En la Tabla 5 se detalla la prevalencia de cada estadio de ERC y en la Tabla 6 la distribución de las prevalencias de las distintas categorías del FG o aclaramiento de creatinina estimados según la edad. La prevalencia de ERC en España está en estudio en la actualidad. Estudios preliminares y análisis *post hoc* de bases de datos poblacionales indican que la prevalencia de ERC estadios 3, 4 y 5 (función renal < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) puede estar, según el método utilizado para la estimación de la función renal, entre el 7,5% y el 17,8% en el conjunto de la población adulta y puede alcanzar cifras del 45% en ancianos. <sup>(37)</sup>.

#### *Factores de riesgo de enfermedad renal crónica*

En la Tabla 7 se exponen las situaciones y factores que confieren un riesgo aumentado de ERC.

Las guías K/DOQI establecen distintos niveles de responsabilidad de estas y otras situaciones en cuanto a su capacidad de facilitar, iniciar o empeorar la ERC. En estudios recientes se ha analizado el papel de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en la aparición y desarrollo de la ERC. En un análisis del *Framingham Heart Study* la presencia de estos factores de riesgo, especialmente la edad, HTA, diabetes, HDL-colesterol bajo y el consumo de tabaco fueron predictores de aparición de ERC durante el seguimiento de 18,5 años de duración de una cohorte de base poblacional de individuos sin ERC en el inicio de la observación. En un análisis del estudio HOPE (*Heart Outcomes and Prevention Evaluation*), que incluyó pacientes de alto riesgo cardiovascular establecido por la presencia de una enfermedad cardiovascular previa o de diabetes asociada a otros factores de riesgo, la presencia de éstos predijo la aparición de micro albuminuria y el empeoramiento de una ERC previa evaluada como paso de micro albuminuria a proteinuria <sup>(37)</sup>.

### *Trasplante renal*

Todos los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) deberán ser considerados para trasplante renal (TR) <sup>(39)</sup>.

La elección de los pacientes candidatos a trasplante deberá hacerse bajo consideraciones médicas y quirúrgicas únicamente; el status social, el género, la raza y la apreciación pública o personal no deberá influir. Los criterios de selección deberán ser transparentes y disponibles al público <sup>(39)</sup>.

Pacientes con contraindicaciones relativas o con problemas médicos no contemplados aquí, deberán ser discutidos en el comité de trasplantes, quienes definirán la posibilidad o no de realizar el trasplante, con base en los riesgos y beneficios del mismo <sup>(39)</sup>.

Hay pocas contraindicaciones absolutas para el trasplante entre estas se encuentran que el paciente tenga una infección activa, que exista un proceso de malignidad, que haya abuso de sustancias tóxicas o la falta de adherencia al tratamiento; también en los casos en que existan comorbilidades que limiten la expectativa de vida o el beneficio que pueda tener el trasplante de manera significativa <sup>(39)</sup>.

Los candidatos a trasplante renal deberán ser referidos para ingresar al programa de trasplante cuando se prevea que el paciente iniciará terapia sustitutiva en los siguientes 12 meses. Los pacientes que ya se encuentran en diálisis deben ser referidos al programa de trasplantes tan pronto como su condición médica se estabilice <sup>(39)</sup>.

El tiempo de espera para el trasplante, se cuenta a partir de que el paciente comienza terapia sustitutiva, con las implicaciones pronosticas que esto conlleva. En un paciente que requiere mayor evaluación pre-trasplante por la existencia de comorbilidades, el tiempo de evaluación para el trasplante es de aproximadamente 6 a 12 meses <sup>(39)</sup>.

*Trasplante anticipado* – Es la terapia de reemplazo renal preferible y debe intentarse siempre que sea posible. El trasplante anticipado se llevará a cabo cuando la filtración glomerular medida o calculada se encuentre entre 20 a ~ 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en pacientes diabéticos y entre 20 a ~ 10ml/min/1.73m en no diabéticos y con evidencia de progresión hacia el deterioro

e irreversibilidad en los 6 a 12 meses previos. Excepciones se harán en los pacientes que recibirán un trasplante en bloque <sup>(39)</sup>.

Se deberá verificar que todo paciente que se envíe a pre consulta se le anote la cita en el folleto informativo y además se le entregue la hoja de Consentimiento Informado del Donador y en caso necesario la solicitud de estudios que requiere para esa primera visita con el equipo de trasplantes y de esta manera evitar retrasos innecesarios <sup>(39)</sup>.

### *Situaciones Especiales*

#### *Enfermedades sistémicas*

Las enfermedades sistémicas que causan IRCT generalmente no contraindican el TR. La presencia o severidad de la enfermedad extrarrenal es más importante para determinar la factibilidad del trasplante <sup>(39)</sup>.

#### *Causa de la IRCT*

Hay pocas causas de IRCT que contraindican el TR; sin embargo, el tiempo para la realización del trasplante, el tipo de trasplante y el riesgo de recurrencia se ven influenciados por la condición que llevó al paciente a IRCT <sup>(39)</sup>.

A pesar del riesgo de recurrencia de las glomerulonefritis (GMN), no hay contraindicación para un primer trasplante en pacientes con GMN primarias, independientemente del tipo histológico. La realización de un segundo trasplante es discutida en aquellos pacientes que tuvieron recurrencia en el primer injerto ya que el riesgo de que vuelva a recurrir es de hasta el 80%, sin embargo la progresión de la enfermedad recurrente es impredecible <sup>(39)</sup>.

Se debe considerar que la recurrencia de GMN se presenta en 5-20% de los pacientes y que la prevalencia incrementa con el seguimiento. En estos pacientes la pérdida del injerto debida a dicha recurrencia ocurre en 8.4% de los casos. El tipo de GMN es un factor predictor independiente de la pérdida del injerto, el riesgo más alto es por GMN focal y segmentaria y la GMN membranoproliferativa tipo II, en estos casos la pérdida del injerto tiende a ser temprana. El riesgo de recurrencia es de 15-50% en el caso de GMN focal y segmentaria; de 20-50% en GMN membranoproliferativa tipo I; el tipo II y la nefropatía por IgA son las que más recurren histológicamente, aproximándose al 100% con un seguimiento de 10 a 20 años,

aunque la disfunción del injerto en esta última es del 15% a los 3 años y la pérdida del injerto en solamente el 7% <sup>(39)</sup>.

### *Obesidad*

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) se considera a la obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), una contraindicación para recibir un injerto renal. Lo anterior debido a que la obesidad se asocia a HAS, DM y mayor mortalidad. Además, cuando se trasplantan tienen mayor riesgo de función retardada del injerto, complicaciones de herida quirúrgica y de dificultad técnica al momento del implante <sup>(39)</sup>.

Todo paciente con obesidad evaluado en el protocolo de trasplante deberá ser sometido a un régimen multidisciplinario de reducción de peso y revalorado subsecuentemente <sup>(39)</sup>.

El Comité podrá aceptar para trasplante renal (TR) a pacientes con IMC 31-35 kg/m<sup>2</sup> en situaciones especiales, como por ejemplo: la evidencia de una tendencia sostenida tanto en la pérdida de peso como en los cambios en el estilo de vida aunado a la presencia de una distribución de grasa corporal que no comprometa técnicamente la realización de la cirugía o cuando el peso tiene un componente importante de edema, como cuando existen dificultades técnicas o médicas en la terapia sustitutiva que impiden llevar a peso seco al paciente <sup>(39)</sup>.

### *Edad avanzada*

La edad avanzada (>65 años) no es contraindicación para TR, sin embargo los pacientes mayores a esta edad deben tener una sobrevida razonablemente mayor al tiempo que estarán en espera del trasplante. Se enfatiza la evaluación de enfermedad cardiovascular, gastrointestinal, neoplásica o infecciosa oculta así como la valoración integral de la capacidad funcional y red de apoyo familiar del paciente <sup>(39)</sup>.

### *Valoración por infectología*

Todo paciente en protocolo de trasplante renal deberá ser evaluado por el servicio de Infectología, para asegurar que se encuentra libre de infección activa, ya sea viral, bacteriana o micótica. Cualquier infección activa deberá ser tratada antes del trasplante. El paciente debe acudir a la consulta de infectología con los siguientes estudios:

Serologías: Elisa para VIH 1/2, IgG e IgM anti citomegalovirus (CMV), perfil de hepatitis viral (IgG VHA, AgS VHB, AcAgS VHB, VHC), VDRL, IgG anti EBV y IgG para toxoplasmosis<sup>36</sup>. En el caso de serologías negativas para VHA y VHB, se deberá proceder a vacunación. El resto de las serologías que hayan resultado negativas deberán de repetirse cada seis meses mientras el paciente se encuentre en espera del trasplante<sup>36</sup>.

Radiografía posteroanterior de tórax. En caso de que exista alguna anormalidad en la radiografía deberá realizarse una TAC de tórax de alta resolución.

Examen general de orina. En caso de que el paciente tenga anuria (volumen urinario al día menor a 100 ml) y se encuentre asintomático de la vía urinaria, se omitirá la realización de exámenes de orina.

PPD (derivado proteico purificado) y booster en 2 semanas, si el primer resultado fue negativo.

Cultivos: orina, líquido de diálisis (con cuenta celular), exudado nasal y faríngeo<sup>(39)</sup>.

### *Infecciones específicas asociadas a diálisis*

#### *Infecciones asociadas a la diálisis*

En caso de peritonitis, tunelitis o infecciones de los accesos vasculares; éstos deben estar resueltos completamente antes del TR; no hay estudios que recomienden un periodo libre de infección antes del trasplante, pero debe estar documentada la erradicación de la infección después de completar el esquema antibiótico<sup>39)</sup>.

#### *Tuberculosis*

Deberá realizarse una historia clínica destacando la exposición a personas con tuberculosis, síntomas de tuberculosis, historia de tuberculosis y factores de riesgo. Todos los pacientes

deben contar con PPD; se considerará positivo cuando sea  $\geq 5$  mm (primero o segundo PPD) y negativo  $< 5$  mm. En caso de ser negativo el primer PPD, se solicitará uno nuevo 2 semanas después (Booster). Se deberá repetir PPD anualmente en pacientes con PPD negativos previos durante el tiempo que permanezcan en espera de trasplante <sup>(39)</sup>.

Se solicitarán los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete:

- PPD positivo: Estudios bacteriológicos (búsqueda de bacilos ácido alcohol resistente y cultivo para micobacterias en 3 muestras de expectoración o jugo gástrico).

Se solicitarán independientemente del resultado del PPD, en las siguientes situaciones:

- Síntomas (tos, dolor torácico, fiebre, pérdida de peso) y/o
  - Alteraciones en la radiografía de tórax y/o TAC tórax
- 
- Cultivo para micobacterias en 3 muestras de orina en caso de alteraciones en el sedimento urinario sin otra explicación.

Los cultivos se consideran negativos cuando no hay crecimiento después de 56 días de incubación <sup>(39)</sup>.

### *Citomegalovirus*

A todos los pacientes receptores de trasplante renal se les debe solicitar serología para CMV (IgG e IgM) como parte de su evaluación infectológica. La importancia de esta serología es determinar el riesgo para desarrollo de enfermedad en la etapa post-trasplante <sup>(39)</sup>.

El riesgo puede clasificarse en:

- *Riesgo bajo*: cuando la serología (IgG e IgM) es negativa en el donador y en el receptor.

- *Riesgo alto*: cuando la serología es positiva en el donador y negativa en el receptor, siendo el mecanismo de infección una primo infección por CMV.
- *Riesgo intermedio*: cuando la serología del receptor es positiva y la serología del donador positiva o negativa, siendo <sup>(39)</sup>.

### *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)*

Los pacientes con infección por VIH e IRCT deben considerarse para TR siempre y cuando cumplan con los siguientes criterios:

- Apego estricto a terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART)
- Carga viral indetectable (< 50 copias/ml) por más de tres meses
- Cuenta de CD4 >200/ml por más de seis meses
- Ninguna evidencia de infección oportunista
- Ningún inconveniente para el empleo de profilaxis contra CMV, virus del herpes simple (VHS), *Pneumocystis jiroveci* e infecciones micóticas
- Ninguna evidencia de neoplasia, excepto en caso de cáncer de piel basocelular o epidermoide ya tratado, carcinoma anogenital in situ (NIC asociado a virus del papiloma humano [VPH]), tumores sólidos ya tratados con un periodo libre de enfermedad de 5 años <sup>(39)</sup>.

### *Enfermedad vascular periférica*

La presencia de enfermedad vascular periférica (EVP) no es una contraindicación absoluta para un TR, sin embargo el riesgo de muerte es mayor en estos pacientes. De igual forma, los pacientes con aneurismas abdominales grandes no corregidos, con enfermedad oclusiva de las arterias iliacas comunes, con gangrena activa o con eventos ateroembólicos recientes no son candidatos para TR. Para detectar a estos pacientes, aparte de ser evaluados con una historia clínica completa, durante la exploración física se deben revisar de forma detenida los pulsos

periféricos, de igual forma, en caso de sospecha se debe realizar ultrasonido Doppler de miembros periféricos o ultrasonido abdominal si se busca aneurisma abdominal<sup>(39)</sup>.

### *Enfermedades hepáticas*

Todos los pacientes candidatos a TR deberán ser evaluados para descartar enfermedad hepática. La valoración incluye historia clínica, exploración física, pruebas de función hepática y perfil de hepatitis. En aquellos que se encuentre alguna anormalidad se solicitará US hepático y estudios complementarios, incluso puede requerirse de biopsia hepática. En caso de documentarse hepatopatía avanzada deberá considerarse trasplante en bloque hígado-riñón <sup>(39)</sup>.

Los pacientes con una prueba de HBsAg negativa deberán ser vacunados contra dicho virus y deben tener al menos 1 dosis de dicha vacuna previa al trasplante. Al terminar el esquema de vacunación (un mes después de la última dosis) deben medirse anticuerpos vs el antígeno de superficie de VHB para asegurar que el paciente ha desarrollado inmunidad contra dicha infección <sup>(39)</sup>.

Los pacientes con alto riesgo para cáncer hepático (infección VHB crónica o infección VHC o ambas) deben ser evaluados utilizando tomografía/US abdominal y alfafetoproteína como parte de su protocolo pretrasplante. De confirmarse el diagnóstico de cáncer hepático, el TR generalmente no se recomienda a menos que sea un trasplante en bloque riñón-hígado y el paciente reúna características (por el Carcinoma hepático) para este tipo de procedimiento <sup>(39)</sup>.

### *Infección por Virus de la Hepatitis B*

Los pacientes con infección por el VHB que se someten a TR tienen mayor mortalidad pero no tienen contraindicación para TR. Una vez que se diagnostica la infección se debe buscar replicación activa del virus con elevación de las transaminasas, antígeno e VHB positivo y/o carga viral positiva para VHB. De igual forma estos pacientes deben ser sometidos a biopsia hepática para evaluar la severidad/actividad de la infección. Si en dichos estudios se encuentra

infección activa los pacientes deben recibir tratamiento con lamivudina o interferón alfa en el período pre y postrasplante. Los pacientes tratados en el período pretrasplante que no presentaron respuesta tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática después del TR<sup>36</sup>.

Los pacientes con infección por el VHC deben ser considerados para TR ya que no tienen mayor mortalidad comparados con el resto de los pacientes con TR. Sin embargo todos los pacientes positivos para VHC deben ser valorados para descartar crioglobulinemia activa o infección activa (carga viral positiva). En aquellos en los que se encuentre una carga viral positiva deberán someterse a una biopsia hepática y de acuerdo a resultado evaluar tratamiento pre-trasplante

Los pacientes positivos para VHC con viremia documentada pueden ser sometidos a TR de un donador también positivo para VHC con un consentimiento informado<sup>(39)</sup>.

### *Hematología*

La valoración hematológica de rutina en pacientes candidatos a TR debe incluir una biometría hemática completa, con cuenta diferencial; y tiempos de coagulación. La presencia de citopenias no es contraindicación absoluta para TR, sin embargo estos pacientes deberán ser valorados por el hematólogo para investigar la causa<sup>(39)</sup>.

Es muy frecuente que los pacientes tengan anemia, debida a la uremia o a deficiencia de hierro, regularmente la anemia revierte después del trasplante; sin embargo es importante identificar y tratar las causas reversibles, así como descartar malignidad<sup>(39)</sup>.

Aquellos pacientes con trombofilia o estados de hipercoagulabilidad tienen mayor incidencia de trombosis o rechazo del injerto, por lo que estos pacientes deberán recibir terapia anticoagulante<sup>(39)</sup>.

Cuando se requieran transfusiones sanguíneas pre-trasplante los pacientes deberán recibir paquetes globulares filtrados y/o radiados<sup>(39)</sup>.

### *Psicosociales*

Todos los pacientes en protocolo de trasplante renal (TR) deberán ser sometidos a una evaluación de sus condiciones socioculturales y económicas por parte de una trabajadora social y de la condición mental por parte de un psiquiatra con experiencia en trasplantes<sup>(39)</sup>.

La evaluación del estado mental es imprescindible en el contexto médico, psicosocial, ético y legal de todo comité de trasplantes con el fin de garantizar que el paciente comprenda el proceso de forma correcta para cumplir con las indicaciones médico-quirúrgicas y con el requisito de un consentimiento informado válido (Art. 25 de la Ley General de Salud), así como asegurar en lo posible la adherencia máxima por parte del trasplantado para colaborar con el éxito del procedimiento<sup>(39)</sup>.

La valoración de la condición mental del receptor en el INNSZ se encuentra a cargo de médicos especialistas en psiquiatría con conocimiento de los aspectos biológicos y psicológicos de los trasplantes. De manera inicial comprende al menos dos consultas previas al procedimiento donde se evalúa a través de entrevista especializada:

- 1) Capacidad de comprensión (capacidad cognitiva): se realizará con elementos psiquiátricos clínicos siendo necesario, en algunos casos dudosos, la aplicación de pruebas psicológicas para establecer coeficiente intelectual preciso.
- 2) Presencia de padecimientos psiquiátricos específicos tales como: trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno bipolar), trastornos de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático y fobias específicas), psicosis agudas y/o crónicas (delirium, esquizofrenia, demencia). Deberá establecerse en la medida de lo posible si estos son primarios o secundarios a la enfermedad de base y/o tratamientos requeridos para la misma (medicamentos, hemodiálisis, etc.)
- 3) Rasgos de personalidad que puedan interferir con el autocuidado, la adherencia y la adecuada relación médico-paciente tales como conductas dependientes, esquizotípicas, inestables o sociopáticas.

4) Consumo de sustancias adictivas tales como tabaco, bebidas alcohólicas, benzodiazepinas, marihuana, cocaína, opiáceos, etc. Será necesario establecer si se trata de un consumo perjudicial o una adicción franca según criterios de la OMS a fin de prescribir tratamiento específico y correcto.

5) Grado de información real de: enfermedad, características del trasplante (tiempos, costos, pros/contras), manejo posterior (medicamentos, dieta, cuidados especiales) y expectativas psicosociales en el procedimiento. En caso de ser insuficiente y/o inadecuada se comentará con el residente de nefrología responsable de trasplantes en ese momento a fin de resolver la situación de inmediato. (Art. 34 de la Ley General de Salud)

6) Asegurarnos (en complemento con la valoración de trabajo social) de la red primaria de apoyo real <sup>(39)</sup>.

Las contraindicaciones para realizar un trasplante por condiciones psiquiátricas son mínimas y, en la mayoría de las ocasiones, relativas ya que dependen de que la situación problema sea superada por el paciente. Sin embargo, nunca deberán ser minimizadas y la decisión final en caso de controversia deberá ser establecida en TODOS LOS CASOS posterior a la discusión del caso por los miembros del Subcomité de Trasplante Renal <sup>(39)</sup>.

Se han considerado como contraindicación las siguientes:

1. Problemas de comprensión de la información derivados de coeficiente intelectual menor a 80 (OMS), en cuyo caso se evaluará a profundidad la red de apoyo con la que cuenta el paciente a fin de ser presentado a consideración del comité.
2. Presencia de sintomatología psiquiátrica aguda que interfiera con la comprensión y/o el autocuidado. En este caso se iniciará tratamiento específico y se re evaluará su condición cada mes hasta mejoría. El psiquiatra será responsable de dosificar de manera correcta los psicofármacos de acuerdo a las condiciones renales así como de evitar los que pudieran causar nefrotoxicidad

3. Consumo actual de sustancias adictivas de cualquier tipo. Se solicitará un tiempo de abstinencia de 6 meses para poder proceder al trasplante.
4. Conductas que evidencien con toda claridad problemas de apego al protocolo (inasistencia a sus citas generales, inadecuado seguimiento de las indicaciones higiénico/dietéticas, toma irregular de medicamentos, conductas de alto riesgo, etc.). En este caso se trabajará psicológicamente con el paciente hasta que demuestre 6 meses de mejoría en la adherencia.
5. Evidencia de conductas por parte del paciente y/o familiares que vayan en contra de la ética médica o la ley. (Art. 327 de la Ley General de Salud)<sup>(39)</sup>.

Durante la hospitalización serán evaluados los pacientes que sean internados para adelantar protocolo o en quienes se haya realizado diagnóstico reciente que los ubique en probabilidad de trasplante de mediano a largo plazo. No se contempla en este caso quienes se encuentren “incompletos” en vísperas del procedimiento, esto con el fin de evitar problemas para el paciente ante la eventual detección de condiciones psiquiátricas que requieran de tiempo adicional para su manejo de acuerdo a los puntos antes mencionados<sup>(39)</sup>.

La canalización de pacientes a la consulta de psiquiatría general, tanto de primera vez como subsecuente, retrasará la evaluación ya que serán enviados sin valoración especializada a la consulta correspondiente por normativa interna del servicio de Psiquiatría<sup>(39)</sup>.

Todos los pacientes tanto de donador vivo como fallecido contarán con citas subsecuentes para actualizar su valoración hasta que se lleve a cabo el trasplante; posteriormente serán evaluados cada 3 meses para facilitar su rehabilitación psicosocial. Al cabo de un año serán dados de alta si sus condiciones emocionales lo permiten dejando cita abierta en caso necesario<sup>(39)</sup>.

## *Función Hepática*

La función hepática es extremadamente compleja, por tanto existen muchas pruebas bioquímicas diferentes que pueden utilizarse para evaluar dicha función. De forma general algunas pruebas identifican la función hepática, algunas las lesiones hepáticas y otras en cierta medida, son marcadores específicos de enfermedades hepáticas. La muerte de las células del parénquima hepático o de los hepatocitos es común a prácticamente todas las hepatopatías, aunque los mecanismos responsables de la muerte celular sean poco conocidos <sup>(40)</sup>.

El primer caso de lesión hepática asociado a ingesta de paracetamol fue descrito por Davidson en Gran Bretaña en 1966 este caso fue seguido de varios comunicados adicionales que descubrían un pequeño número de casos en los 4 años siguientes. A partir de 1970 grandes series de pacientes pero hasta 1975 solo había un caso publicado de hepatotoxicidad lo cual se explica porque probablemente existía un fallo en el diagnóstico correcto de estas ingestiones. La importancia de un correcto diagnóstico precoz de una intoxicación y porque este diagnóstico puede verse dificultado por el hecho de que los primeros síntomas de sobredosis pueden no aparecer hasta más allá de 48 horas después de la ingestión <sup>(41)</sup>.

El término pruebas de función hepática es de uso general, es impreciso ya que muchos de los ensayos que reflejan la salud del hígado no son medidas directas de su función, además las pruebas de función hepática de uso general pueden ser anormales incluso en pacientes con hígado sano. Desde un punto de vista práctico, los exámenes de laboratorio que generalmente se emplean en la evaluación de las enfermedades hepáticas se pueden dividir en:

1) Exámenes relacionados con la función excretora del hígado (bilirrubina sérica, que mide la capacidad del hígado para detoxificar los metabolitos y de transportar aniones orgánicos en la bilis)

2) Exámenes relacionados con la función sintética del hígado (principalmente la concentración sérica de albumina y el tiempo de protrombina)

3) Concentraciones séricas de enzimas intracelulares relacionadas a la integridad de los hepatocitos, (especialmente las Aminotransferasas séricas, Fosfatasa Alcalina y Gammaglutamil Transpeptidasa).

Hay dos tipos de Aminotransferasas: Alanino-Aminotranferasa ALT antes conocida como SGPT y Aspartato-Aminotranferasa AST antes conocida como SGOT.

La medición de la actividad sérica de ciertas enzimas intracelulares es de considerarse utilidad para estimar la integridad de los hepatocitos ya que su necrosis se asocia a una liberación significativa de las mencionadas enzimas a la circulación. En las llamadas pruebas hepáticas se incluyen dos de estas enzimas.

a) Aspartato-Aminotransferasa (AST) Esta enzima está presente en las células parenquimatosas del corazón, musculo e hígado. Su ubicación subcelular corresponde al citoplasma y la mitocondria. La evaluación de la actividad sérica de la AST se acompaña de otras alteraciones de los exámenes de laboratorio hepático y refleja necrosis hepatocelular. Los niveles de alteración son variables pudiendo alcanzar hasta 20 o 30 veces el valor normal o valores aun superiores, el grado de alteración puede ser orientador desde el punto de vista diagnóstico. Los niveles de AST pueden alterarse con patologías extrahepáticas (infarto de miocardio, enfermedades musculares, particularmente las miopatías inflamatorias o la rabdomiólisis). En estas circunstancias la elevación de los niveles AST es aislada. En el caso de las patologías hepáticas la elevación de AST traduce un fenómeno de necrosis de los hepatocitos y el cual puede ser secundario a un fenómeno de daño celular agudo ( Ej. Hepatitis viral, hepatitis por drogas o tóxicos, isquemia hepatocelular o a un proceso inflamatorio crónico de variadas etiologías (Ej. hepatitis crónica viral o autoinmune)

b) Alanino-Aminotransferasa (ALT): Esta enzima es una enzima citosólica que se encuentra mayormente en los hepatocitos lo que se le otorga una mayor especificidad que la AST. Su significado es básicamente el mismo que esta última es decir se eleva marcadamente en fenómenos de necrosis celular aguda y en menor grado cuando existe un proceso crónico destructivo de los hepatocitos. Niveles moderadamente elevados de aminotransferasas (3 a 15 veces el valor normal) sugiere procesos inflamatorios crónicos asociados a virus o a consumo de alcohol. Las alteraciones pueden ser fluctuantes en el tiempo lo que a veces puede inducir a confusión. Ocasionalmente la obstrucción biliar aguda puede asociarse a una elevación significativa de los niveles de AST y ALT <sup>(42)</sup>.

## *Paracetamol*

*Mecanismo de acción:* Analgésico y antipirético: inhibe la síntesis de prostaglandinas en el SNC y bloquea la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Actúa sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura<sup>(43)</sup>.

### *Contraindicaciones*

Hipersensibilidad. Insuficiencia hepatocelular grave. Hepatitis vírica<sup>(43)</sup>.

### *Advertencias y precauciones*

Alcohólicos o en caso de I.H.: no sobrepasar 2 g paracetamol/día. Niños < 3 años. Asmáticos sensibles al AAS (reacción cruzada). Evitar uso prolongado en anemia, afección cardiaca o pulmonar e I.R. grave. Riesgo de daño hepático grave con dosis altas. Vía IV, precaución en malnutrición crónica y deshidratación<sup>(43)</sup>.

### *Insuficiencia hepática*

Contraindicado en insuficiencia hepatocelular grave. Precaución en caso de I.H. no sobrepasar 2 g paracetamol/día e intervalo mín. entre dosis, 8 h. Uso ocasional aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos<sup>(43)</sup>.

### *Insuficiencia renal*

Precaución. Uso ocasional aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas aumenta el riesgo de aparición de efectos renales adversos<sup>(43)</sup>.

### *Interacciones*

Aumenta efecto (a dosis > 2 g/día) de: anticoagulantes orales. Hepatotoxicidad potenciada por: alcohol, isoniazida. Biodisponibilidad disminuida y potenciación de la toxicidad por: anticonvulsivantes. Niveles plasmáticos disminuidos por: estrógenos. Disminuye efecto de: diuréticos de asa, lamotrigina, zidovudina. Acción aumentada por: probenecid, isoniazida, propranolol. Efecto disminuido por: anticolinérgicos, colestiramina. Absorción aumentada por: metoclopramida, domperidona.

Aclaramiento aumentado por: rifampicina. Puede aumentar toxicidad de: cloranfenicol. Lab. Sangre: aumento de glucosa, teofilina y ác. úrico; reducción de glucosa por método oxidasa-peroxidasa. Orina: aumenta valores de metadrenalina y ác. úrico; falsos + en determinación de ác. 5-hidroxi indol acético en pruebas con el reactivo nitrosoaftol. Aumenta tiempo de protrombina. Suspender 3 días antes de pruebas de función pancreática mediante bentiromida <sup>(43)</sup>.

#### *Reacciones adversas*

Raras: malestar, nivel aumentado de transaminasas, hipotensión, hepatotoxicidad, erupción cutánea, alteraciones hematológicas, hipoglucemia, piuria estéril <sup>(43)</sup>.

#### *Sobredosificación*

El fallo hepático puede producir muerte. Antídoto, N-acetilcisteína: ads.: dosis de ataque: 150 mg/kg IV lenta, o diluidos en 200 ml de dextrosa 5% durante 15 min; mantenimiento: 50 mg/kg en 500 ml dextrosa 5%, infus. lenta de 4 h, seguido de 100 mg/kg en 1.000 ml dextrosa 5%, infus. lenta de 16 h. En niños, ajustar volumen de dextrosa 5% según edad y peso para evitar congestión vascular pulmonar. Interrumpir cuando los niveles hemáticos de paracetamol sean < 200 mcg/ml. Efectividad máx. del antídoto antes de 4 h desde la intoxicación; ineficaz a partir de 15 h.

- Oral: administrar N-acetilcisteína antes de 10 h. Ads., inicial, 140 mg/kg + 17 dosis de 70 mg/kg, una cada 4 h. Diluir cada dosis al 5% en bebida de cola, zumo de naranja o agua <sup>(43)</sup>.

El Paracetamol pertenece al grupo de medicamentos llamados analgésicos y antipiréticos. Este medicamento está indicado para el tratamiento sintomático del dolor de cualquier causa de intensidad leve a moderada, el paracetamol por vía endovenosa está indicado en el tratamiento a corto plazo del dolor moderado especialmente después de cirugía. Presenta acción analgésica al impedir la formación de prostaglandinas en el organismo, las prostaglandinas se producen en respuesta a una lesión o a ciertas enfermedades y provoca dolor entre otros efectos. Además presenta acción antipirética al inhibir la prostaglandinas a nivel del centro termorregulador situado en el hipotálamo, en el cerebro. Sin embargo no presenta acción antiinflamatoria significativa, se utiliza por tanto para el tratamiento de dolor moderado <sup>(41)</sup>.

Este fármaco durante décadas ha presentado un reto para los investigadores básicos debido a que su mecanismo de acción no había sido bien determinado sino hasta fecha recientes. Actualmente se tiene conocimiento de que este medicamento es distinto a los AINES. Se ha observado que el paracetamol es desacetilado a nivel hepático para convertirse en para-amino-fenol el cual es conjugado con un ácido araquidónico mediante una hidrolasa de los ácidos grasos (FAAH) para transformarse en un compuesto denominado AM 404 <sup>(45)</sup>.

El paracetamol es metabolizado en el hígado mediante conjugación de su grupo parahidroxilo con sulfatos y ácidos glucurónicos hasta en un 90 por ciento del total del fármaco, sin embargo ni el paracetamol ni sus conjugados presentan toxicidad y no poseen actividad farmacológica, por esta razón *el paracetamol es un fármaco muy seguro cuando es consumido a dosis terapéutica* <sup>(46)</sup>.

En adultos la vía de conjugación principal es la glucoronización, mientras que en niños hasta los 12 años es la sulfatación, las formas conjugadas finalmente son eliminadas por la orina, un 5 por ciento del total es convertido a metabolito activo por el sistema de oxidación del citocromo p-450 que se encuentra presente en las células hepáticas dando lugar a la N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPBQ). Dosis normales de paracetamol, la pequeña cantidad de metabolito activo producido es detoxicada mediante conjugación preferente con glutatión reducido y eliminada en la orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercapturico. En el paciente sobre dosificado la cantidad de metabolito activo formada por la vía del citocromo p-450 se ve incrementada por las grandes cantidades totales de fármacos ofrecidas al hígado, cuando el aumento es lo suficientemente importante como para disminuir el glutatión un 70 por ciento o más y este no es adecuadamente regenerado, la NAPBQ no podrá ser detoxicada totalmente por esta vía produciéndose el enlace covalente entre el toxico y las proteínas macromoleculares de la célula por lo que aromatiza a los elementos donadores de electrones celulares, produciendo necrosis hepatocelular. Otra pequeña fracción del 5 por ciento del paracetamol es eliminada directamente por vía renal sin sufrir cambio alguno, ni conjugación ni oxidación. La dosis requerida para producir toxicidad es desconocida, pues esta varía en función de la actividad del citocromo p-450 (variable entre personas), cantidad de glutatión y su capacidad de regeneración, sin embargo en varios estudios retrospectivos se sugiere que puede existir toxicidad con dosis únicas superiores a 250 mg/Kg-peso pero se

prefiere aceptar una dosis menor para definir el riesgo de toxicidad quedando esta en una sola dosis de 7,5 gr o más en adultos, 140-150 mg/Kg-peso en niños. La toxicidad hepática puede presentarse aunque ya de forma muy poco frecuente durante la ingestión crónica de dosis terapéutica de paracetamol, sobre todo en pacientes alcohólicos, pero esta afirmación está muy discutida y se desconoce qué cantidad y que frecuencia en la dosis podría dar este tipo de toxicidad <sup>(46)</sup>.

La intoxicación por paracetamol produce un cuadro clínico ante todo por el desarrollo de una insuficiencia hepática por necrosis, este cuadro suele ser dividido en cuatro etapas clínicas bien diferenciadas según el intervalo de tiempo que transcurren desde el momento de ingestión:

a) el estadio 1 es generalmente un periodo latente, se considera entre las 0-24 horas, tras la ingestión los enfermos suelen encontrarse completamente asintomáticos pero también es habitual la aparición de náuseas, vómitos y malestar general que pueden acompañarse de palidez y sudoración. Además puede comenzar a existir un indicador sensible del comienzo de lesión hepática como son los niveles de gamma-glutamyl-transpeptidasa, otros estudios de laboratorio aun permanecerán en sus niveles normales, se ha descrito en este periodo la aparición de coma y acidosis metabólica pero estos hallazgos son infrecuentes y se pueden encontrar otras causas que expliquen su desarrollo, esto solo puede ser atribuido a ingestión de paracetamol cuando los niveles en sangre están muy elevados y se hallan descartado otras causas. No existe de todas formas correlación alguna entre la aparición de síntomas menores en un principio y el desarrollo posterior de una mayor o menor lesión hepática sino más bien parece un proceso idiosincrásico <sup>(47)</sup>.

Los síntomas durante el estadio 2 (entre las 24 y 48 horas post-ingestión) supone el comienzo de la hepatotoxicidad, son típicos de hepatitis e incluyen dolor en hipocondrio derecho, náuseas, cansancio y malestar general, en la exploración física se palpa hepatomegalia, la elevación de las transaminasas comienza entre las 24 y 36 horas pero en algunos casos puede ocurrir a las 16 horas o antes. En los estudios de laboratorio la bilirrubina y el tiempo de protrombina son normales o se encuentran ligeramente elevados. Marcadas elevaciones de niveles de transaminasas mayores de 1000 U/L en las primeras 24 horas o una bilirrubina o un tiempo de protrombina en las primeras 36 horas sugieren que el tiempo de ingestión es previo

al mencionado. Las complicaciones se relacionan directamente con el grado de disfunción hepática y pueden aparecer hipoglucemia, encefalopatía hepática, alteraciones de la coagulación o acidosis aunque estas alteraciones son propia de la fase 3 <sup>(47)</sup>.

El estadio 3 es la fase de mayor lesión hepática, comprende el tiempo transcurrido entre las 48 y 96 horas tras la ingesta, los marcadores de fallo hepático se hacen más evidentes, sin embargo cuando el tratamiento ha sido exitoso el pico de transaminasas puede ocurrir antes. El fallecimiento ocurre de 3 a 7 días tras la ingestión y se produce por alteraciones metabólicas intratables, complicaciones secundarias como edema cerebral y arritmias o hemorragias por coagulopatias, a lo que se puede sumar fracaso renal agudo. El fracaso renal anurico u oligurico suele deberse a necrosis tubular aguda y con frecuencia se acompaña de dolor en flancos. Aunque el fallo renal sea severo este también es casi siempre reversible, la gran mayoría de los pacientes se recuperan completamente <sup>(47)</sup>.

Durante el estadio 4 el hígado se regenera si suficientes hepatocitos permanecen viables y el paciente sobrevive, comprende el periodo entre el 4to día y la 2da semana. La recuperación es a menudo completa en 5 y 6 días en pacientes poco afectados, pero si la toxicidad ha sido importante la recuperación se prolonga dos semanas o más <sup>(47)</sup>.

#### *Insuficiencia Renal Crónica y Paracetamol*

#### *Consideraciones Farmacocinéticas Generales en la IRCT*

Las modificaciones farmacocinéticas que se producen en la IRCT responden a distintos factores, a saber:

1. *Disminución de la unión a proteínas plasmáticas:* en la enfermedad renal, las drogas que se unen en mayor medida a las proteínas plasmáticas, pasan a tener una fracción libre en plasma importante y un mayor volumen de distribución, por existir una disminución en los niveles plasmáticos de dichas proteínas <sup>(48)</sup>.

Las drogas que más se ven afectadas por la hipoalbuminemia son el TPS, diazepam y morfina. La disminución de la alfa 1 proteína altera la farmacocinética de la lidocina, propranolol, quinidina, verapamilo, bupivacaína, metadona y alfentanil <sup>(48)</sup>.

2. *Alteración en la eliminación:* tanto la droga madre como sus metabolitos activos se acumulan por la falla de excreción renal. Los ejemplos más típicos son los relajantes musculares y el diazepam<sup>(48)</sup>.

De acuerdo al porcentaje de eliminación por vía renal, las drogas se pueden clasificar en:

- *Drogas que se eliminan fundamentalmente por vía renal:* para estos fármacos la disminución de la función renal determina una importante reducción en su velocidad de eliminación, produciéndose un marcado aumento en su vida media. Puede observarse que para clearance menores de 50 ml/min/1,73m de superficie corporal, los niveles séricos aumentan marcadamente. Para clearance entre 50 y 80 ml/min., los incrementos son menores y si el clearance es superior a 80 ml/min. los niveles en sangre del fármaco no tienen diferencias con los que se producen cuando la función renal es normal<sup>(48)</sup>.

*Como ya mencionamos el paracetamol con dosis normales de paracetamol, la pequeña cantidad de metabolito activo producido es detoxicada mediante conjugación preferente con glutatión reducido y eliminada en la orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercapturico<sup>(46)</sup>.*

- *Drogas que se eliminan parcialmente por vía renal:* en estos casos, cuanto mayor sea el porcentaje eliminado por riñón, mayor será la vida media de la droga en el fallo renal. Cuando el clearance es de 10 ml/min., si el porcentaje de eliminación renal es menor del 40%, la influencia de la insuficiencia renal es mínima. Esta hipótesis es verdadera en el caso de que las vías alternativas de eliminación estén funcionando normalmente, si estas estuvieran enlentecidas, aumentarían los efectos no deseados del fallo renal<sup>(48)</sup>.
- *Drogas que casi no se eliminan por riñón:* la mayor parte de las mismas se eliminan por biotransformación. A este nivel vemos que las reacciones microsomales no se hallan afectadas en la IRCT, en cambio, muchas de las reacciones no microsomales (especialmente la N- acetilación y la hidrólisis) parecen estar inhibidas. La importancia clínica de estos hallazgos no está aún claramente establecida, pero lo prudente en estos

casos, es reducir las dosis iniciales de las drogas que se metabolizan por estas vías y titular cuidadosamente las dosis de mantenimiento <sup>(48)</sup>.

Otro aspecto a tener en cuenta, es el de que la biotransformación de muchos fármacos da origen a metabolitos activos de acción terapéutica o toxicológica que se eliminan por vía renal. En estos casos la droga madre debe considerarse como de eliminación parcial por esta vía. Generalmente sucede con estas drogas que, a dosis únicas, la consecuencia del fallo renal suele ser poco importante pero si se las administra en dosis repetidas se acumulan (v.g.: meperidina, lidocaína) <sup>(48)</sup>.

3. *Mecanismos no renales afectados por la uremia*: este es el caso de la disminución de la colinesterasa plasmática que altera la farmacocinética de la succinilcolina y del mivacurium <sup>(48)</sup>.

#### *Dolor postoperatorio en trasplante renal e Insuficiencia Renal Crónica*

El dolor postoperatorio (POP) alcanza una intensidad severa en una proporción elevada de los pacientes<sup>17-19</sup>. Lo anterior contrasta con los avances logrados en el conocimiento fisiopatológico del dolor, al desarrollo de nuevos medicamentos y al diseño de nuevas técnicas para su tratamiento. Más de la mitad de los pacientes postquirúrgicos experimentan dolor postoperatorio severo de forma innecesaria.

La evidencia ha demostrado que un inadecuado manejo del dolor POP tiene consecuencias fisiológicas y psicológicas nocivas en los pacientes, aumenta la morbimortalidad, prolonga la estancia hospitalaria y proyecta una imagen negativa del medio sanitario ante una población cada vez mejor informada y más exigente <sup>20-23</sup>.

El dolor causa un incremento de la actividad simpática con múltiples efectos en varios órganos y sistemas. En pacientes susceptibles puede inducir fenómenos de isquemia miocárdica, al aumentar la frecuencia cardíaca y el trabajo cardíaco. Además, esta hiperactividad simpática incrementa la incidencia de íleo, retención urinaria, náusea y vómito postoperatorio (además de los efectos adversos producidos por los medicamentos utilizados para analgesia POP)<sup>20-23</sup>.

Se ha demostrado que métodos simples en el manejo del dolor pueden ser muy efectivos, siempre y cuando estén asociados a una adecuada educación, documentación y protocolos de administración de analgésicos<sup>24,25</sup>. Lo anterior genera una alta expectativa, tanto en países en vía de desarrollo como en países desarrollados, donde persiste una alta frecuencia de dolor posquirúrgico severo, a pesar de contar con recursos y tecnología avanzada para el manejo del dolor<sup>18,20</sup>.

Los fármacos más utilizados y con mayor efectividad demostrada en analgesia POP son los opioides, los antiinflamatorios no esteroides (AINES), el acetaminofén y otros adyuvantes como la ketamina, la gabapentina, entre otros. En la población en general los opioides son los fármacos más efectivos para el control del dolor POP moderado a severo en los primeros tres días posquirúrgicos, sin embargo, en el caso de estos pacientes con insuficiencia renal crónica el interés radica en que los opioides utilizados para manejo del dolor tales como morfina, meperidina, hidromorfona, fentanil, tramadol, o están contraindicados en IRC o tienen muchos efectos adversos debido a la acumulación de metabolitos activos de alguno de ellos, tales como depresión respiratoria y convulsiones, así como son náusea, vómito, prurito, sedación y retención urinaria. Dado que todos los AINEs tienen potencial para inducir deterioro renal, estos fármacos se deberían evitar en pacientes con enfermedad renal activa<sup>26</sup>.

En contraparte el acetaminofén “Paracetamol”, es un fármaco con propiedades analgésicas significativas, sin contraindicaciones a dosis terapéuticas (excepto hipersensibilidad al medicamento) y con una alta seguridad en sus efectos adversos<sup>27</sup>, no afecta a la mucosa gástrica, a la coagulación sanguínea o los riñones, y a diferencia de los analgésicos opioides, no provoca euforia ni altera el estado de humor del paciente. Al igual que los AINEs, no se asocia con problemas de adicción, tolerancia o síndrome de abstinencia<sup>27</sup> y la hepatotoxicidad por el mismo solo ha sido reportada en casos de sobredosis por el medicamento o por el uso a dosis máxima de en forma crónica<sup>27</sup>.

## **Objetivo general**

Relacionar el uso de paracetamol endovenoso durante el transoperatorio y postoperatorio con los niveles de transaminasas en pacientes sometidos a trasplante renal.

## **Objetivos Específicos**

1. Determinar si la administración de dosis terapéutica de paracetamol a pacientes con insuficiencia renal crónica produce elevación de las transaminasas hepáticas.
2. Estudiar si la insuficiencia renal crónica puede ser considerada como factor de riesgo para toxicidad por paracetamol
3. Determinar si el Paracetamol endovenoso puede ser utilizado como herramienta analgésica segura y eficaz para manejo de dolor agudo postoperatorio en pacientes sometidos a trasplante renal

## **Aspectos Éticos**

Antes de dar curso al proyecto de investigación se obtendrá el consentimiento por parte del comité de Ética del Hospital en donde se realizará el estudio así como la aprobación por parte del comité académico, tutor del trabajo de investigación, el director y el coordinador del curso de postgrado donde vamos a efectuar el proyecto de investigación, así como también el consentimiento informado por cada uno de los pacientes quienes serán sometidos a trasplante renal en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo durante el período comprendido entre julio de 2013 y julio de 2014 habiendo explicado detalladamente a cada uno de ellos riesgos y beneficios.

Cabe resaltar que todos los datos aquí obtenidos de manera individual serán manejados con estricta confidencialidad para lo cual solo una persona estará asignada para el almacenamiento de los mismos.

## **METODOS**

### **Tipo de estudio**

El estudio fué de tipo prospectivo, descriptivo, observacional.

### **Población y muestra**

Se conformó por pacientes con insuficiencia renal crónica quienes fueron sometidos a trasplante renal en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo durante julio de 2013 a julio de 2014, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión.

La muestra estuvo conformada por 20 pacientes, siendo esta de tipo intencional y no probabilística.

### **Criterios de Inclusión:**

- Enfermedad renal crónica conocida estadio IV y V
- Pacientes con ERC del servicio de nefrología y trasplante del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.
- Paciente que cumplieron con los criterios para ser sometido a trasplante renal
- Edad entre los 16 y 75 años
- Desearon participar en el estudio

### **Criterios de Exclusión:**

- Historia conocida de alergia al paracetamol o alguna reacción al medicamento
- Embarazadas o lactancia materna
- Déficit neurológicos serios (coma o muerte cerebral)
- Pacientes con incapacidad de comunicarse con otros
- Quienes se negaron a participar en el estudio
- Incapaces de entender o dar el consentimiento informado
- Niños menores de 16 años
- Pacientes con enfermedad pancreática, hepática o pulmonar en los 12 meses previos
- Uso de medicación anticonvulsivante
- Discrasias sanguíneas

## **Procedimientos**

El día de la cirugía de trasplante renal, los pacientes recibieron 1gr de paracetamol endovenoso durante el transoperatorio, posteriormente recibieron una terapia analgésica con el mismo vía endovenosa cada 6 horas a la misma dosis ( máximo 4 gr/día)

**Técnicas de recolección:** con el fin de aproximarnos a nuestro objeto de análisis hicimos uso de:

La observación: No participante. Se obtuvo muestra de sangre venosa o arterial (4ml) para la determinación de AST y ALT. Para cada paciente la primera muestra se obtuvo inmediatamente posterior a la inducción anestésica ( se constituyó en la muestra basal) y posteriormente una muestra diaria durante un máximo de 5 días. Los resultados de las pruebas hepáticas fueron evaluados por médicos de la siguiente manera:

LSN ( límite superior normal)

LSN para ambos ALT y AST se define como  $40\text{U/l}^{(49)}$

La entrevista: Se generaron preguntas a los pacientes de forma individual. Interrogando a los pacientes en el preoperatorio a cerca de cada una de las variables a estudiar y a cerca de su puntaje de dolor por EVA en el postoperatorio inmediato y luego cada 8 horas (3 veces al día) por 5 días.

**Instrumentos: (Véase ANEXOS)**

**Cuestionario Estructurado:** Se elaboró un cuestionario con preguntas cerradas en el cual se consignó la información que se obtuvo de fuente primaria sobre las variables a medir

Cuestionario que contenían apartados que relacionaban la administración del paracetamol endovenoso (a dosis terapéuticas en pacientes con insuficiencia renal crónica sometido a trasplante), niveles de transaminasas y datos generales desarrollados en 6 categorías o macro variables que son: sociodemográficas, antropométricas, estilo de vida, estado funcional, tipo de intervención quirúrgica y analgesia.

**Escala análoga visual (EVA):** Se hizo uso de la misma para la evaluación subjetiva de la intensidad del dolor. Escala de medición del 1 al 10 donde 0 representó ausencia de dolor y 10 representó el máximo dolor imaginable

**Cuadro resumen de la evaluación de la Intensidad del dolor a través de EVA** en el postoperatorio inmediato y mediano de trasplante renal posterior al inicio de régimen analgésico de paracetamol endovenoso 1 gr cada 6 horas. En el cual se registraron cada uno de los valores obtenidos en la puntuación de EVA cada 8 horas durante 5 días.

**Cuadro resumen de resultados de los niveles de transaminasas** en el preoperatorio y postoperatorio inmediato y mediano de trasplante renal posterior al inicio de régimen analgésico de paracetamol endovenoso 1 gr cada 6 horas. En el cual se registró cada uno de los valores plasmáticos de transaminasas obtenidos de forma diaria del paciente postrasplantado.

**Proceso de Recolección:**

**Logística:**

**Grupo de Investigación:** Dra. Nurys Hernández Pimienta

**Asesor de contenido:** Carlos Marín Marín

**Asesor metodológico:** Douglas Angulo

**Información a recolectar:**

Se obtuvo muestra de sangre venosa o arterial (4ml) para la determinación de AST y ALT. Para cada paciente la primera muestra se obtuvo inmediatamente posterior a la inducción anestésica (se constituyó en la muestra basal) y posteriormente una muestra diaria durante un máximo de 5 días.

En el preoperatorio a cerca de cada una de las variables a estudiar y acerca de su puntaje de dolor por EVA en el postoperatorio inmediato y luego cada 8 horas (3 veces al día) por 5 días.

**Período de recolección:** Julio de 2013 a julio de 2014 inmediatamente un caso de trasplante renal sea notificado

**Recursos:**

- Cuestionarios
- Escala análoga Visual
- Disponibilidad del laboratorio clínico del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo
- Otros compañeros que van a realizar el puntaje cada 8 horas

Se trabajó conforme al cronograma de actividades

Se seleccionaron a los auxiliares de investigación ( Médicos residentes de anestesiología a cargo del manejo anestésico del paciente sometido a dicho trasplante renal así como enfermeros y médicos del área de Cuidados Postanestésicos y del servicio de trasplante renal y nefrología).

Se realizó entrenamiento con énfasis en la adecuada evaluación del dolor y régimen de administración adecuada de analgesia con Paracetamol a los auxiliares de investigación

Se realizó previamente una prueba piloto del cuestionario ( a manera de ensayo) y procedimientos de recolección

Se realizó una supervisión y revisión continua de los cuestionarios durante la recolección en terreno, para de esta forma verificar si se llenaron completo y si la información anotada era comprensible.

Antes de iniciar el almacenamiento de los datos se procedió a:

- Verificar nuevamente si los datos eran completos y precisos
- Verificar que los formularios estuvieran enumerados para de esta forma guardar la información, lo cual se pudo hacer en terreno o en el momento del almacenamiento.
- Responsable asignada del proceso de guardar los datos: Dra. Nurys Hernández
- Lugar donde se procesaron: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo

## **Tratamiento Estadístico adecuado**

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y sus porcentajes.

Se comprobó la Normalidad de ALT, AST y EVA usando la prueba Shapiro-Wilks. Los contrastes de las variables respecto al basal, se realizó con la prueba no paramétrica W de Wilcoxon. Se consideró un valor significativo si  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La tabla 8 es meramente descriptiva, la edad de la muestra fue 40 años con una desviación estándar de 13 años; el índice de masa corporal promedio fue 24,6 con desviación estándar de 1,2 m/kg<sup>2</sup>; hubo más hombres (65%) que mujeres (35%).

La tabla 9 y el gráfico 1, muestra los cambios de la ALT tomando como referencia el basal, entre el basal y al día 1, no hubo cambio significativo ( $p = 0,273$ ); basal vs día 2 sin cambios significativos ( $p = 0,429$ ); luego el basal respecto al día 3 si con cambio significativo ( $p = 0,014$ ), basal vs día 4 con cambio significativo ( $p = 0,007$ ) y lo mismo con respecto al día 5 ( $p = 0,011$ ). Observando en el promedio, que los valores de ALT tendieron a las disminución o reducción de la ALT.

En AST (tabla 10), hubo diferencias en basal respecto a los día 3 ( $p = 0,014$ ) y día 5 ( $p = 0,036$ ); no hubo cambios entre basal y día 1 ( $p = 0,552$ ), día 2 ( $p = 0,252$ ) y día 4 ( $p = 0,064$ ).

En cuanto al dolor (tabla 4) todos los cambios respecto al basal fueron significativos con reducción de dolor, en basal con 5 puntos de 10, y al quinto día en 1 punto de 10.

## DISCUSION

Los resultados mostraron que después de la administración de paracetamol endovenoso 4 gr al día por 5 días en pacientes sometidos a trasplante renal no hubo aumento significativos en los niveles de AST ni de ALT y proporcionó adecuada analgesia posoperatoria, exceptuando el posoperatorio inmediato.

La seguridad del uso de 4 g por día de paracetamol como analgésico y antipirético permanece en controversia. Aumento en los niveles de ALT después de recibir dosis terapéuticas estándar de paracetamol para varias indicaciones han sido reportado<sup>(50-51)</sup> y en una revisión sistemática Dart Bailey reportó un aumento del 0,4% en los niveles de ALT en pacientes que fueron tratados con dosis terapéuticas de paracetamol. Por otra parte, también se reportó una muy alta incidencia de aumento de los niveles de ALT en un estudio con voluntarios sanos<sup>(49)</sup>. En algunos informes, el uso de dosis terapéuticas de paracetamol también parecía haber contribuido al desarrollo de insuficiencia hepática y muerte<sup>(52-53)</sup>.

Este estudio difiere de estos informes anteriores: en primer lugar, se obtuvo una documentación cuidadosa de las dosis de paracetamol administrados a todos los pacientes de este estudio. Es posible que algunos de los informes anteriores de toxicidad hepática severa inducida por paracetamol pudo ser debido a sobredosis no deseados debido a documentación inexacta de las dosis de paracetamol usado<sup>(29)</sup>

De hecho, una serie de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados en sujetos sanos también no observó elevación de la ALT significativos después de 4, 6 u 8 g de paracetamol al día durante un máximo de tres días<sup>(54-55)</sup>, incluso en sujetos usando alcohol<sup>(56)</sup>..

## CONCLUSIONES

En esta muestra de pacientes postrasplantados renal , con el uso de paracetamol endovenoso 4 gramos diarios no se evidenció un aumento en los niveles de AST y ALT de forma significativa con el pasar de los días y se proporcionó adecuada analgesia posoperatoria exceptuando el posoperatorio inmediato.

Con los pocos datos disponibles, este estudio proporciona algunas garantías acerca de la seguridad de las dosis terapéuticas de paracetamol en pacientes quirúrgicos que vayan a ser sometidos a trasplante renal en adultos.

De acuerdo a estos hallazgos sugiero complementar la analgesia para el posoperatorio inmediato de forma multimodal mediante la combinación de diferentes analgésicos con el paracetamol los cuales aún actuando por diferentes mecanismos producirán un sinergismo eficaz para el manejo del dolor agudo posoperatorio inmediato.

Por otra parte recomiendo el acetaminofén “Paracetamol”, como fármaco para el manejo del dolor a partir del posoperatorio mediato ya que logré demostrar una vez más sus propiedades analgésicas significativas, con muy pocas contraindicaciones y con una alta seguridad en lo que respecta a sus efectos adversos a estas dosis.

## **AGRADECIMIENTO**

Un agradecimiento singular debo al Dr. Carlos Marín Marín que, como tutor de esta tesis, me ha orientado, apoyado y corregido en mi labor científica con un interés y una entrega que han sobrepasado, con mucho, todas las expectativas que, como estudiante de posgrado, deposité en su persona.

Mi más sincera gratitud al servicio de Trasplante renal del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo (Médicos y cuerpo de enfermería) por todo el apoyo y colaboración manifestada en los semestres de estudio y en el desarrollo de esta tesis.

Agradezco de antemano al laboratorio Behrens por el suministro del producto paracetamol endovenoso (Infalgan) y al laboratorio clínico del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo gracias al cual nuestro proyecto de investigación se pudo convertir en una realidad.

## REFERENCIAS

1. Alcocer A. Nefrología clínica. 2<sup>a</sup> ed. España, Madrid: Editorial médica panamericana; 2004; Pp 693.
2. Alcocer A. Nefrología clínica. 2<sup>a</sup> ed. España, Madrid: Editorial médica panamericana; 2004; Pp 864.
3. Morgan E. Anestesiología clínica. 4<sup>a</sup> ed. México: Editorial el Manual Moderno: 2007; Pp 745.
4. Alcocer A. Anestesiología clínica. 4<sup>a</sup> ed. México: Editorial el Manual Moderno: 2007; Pp 719.
5. Alcocer A. Nefrología clínica. 2<sup>a</sup> ed. España, Madrid: Editorial médica panamericana; 2004; Pp 760.
6. Alcocer A. Nefrología clínica. 2<sup>a</sup> ed. España, Madrid: Editorial médica panamericana; 2004; Pp 768.
7. Guindon J, Walczak JS, Beaulieu P. Recent advances in the pharmacological management of pain: Drugs. 2007; 67:2121-2133.
8. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. Anesthesiology 2005; 102:822-831.
9. Jalan R, Williams R, Bernuau J. Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe? Lancet 2006; 368:2195-2196

10. De Francisco AL, Otero A. Occult chronic renal failure: EPIRCE study. *Nefrología*. 2005;25(Suppl 4):66-71.
11. Otero A, Gayoso P, García F, de Francisco AL, EPIRCE study group. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S16-9
12. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-266.
13. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008
14. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
15. Alcocer A. *Nefrología clínica*. 2ª ed. España, Madrid: Editorial médica panamericana; 2004; Pp 867.
16. Alcocer A. *Nefrología clínica*. 2ª ed. España, Madrid: Editorial médica panamericana; 2004; Pp 872.
17. Owen H, McMillian V, Rogowski D. Postoperative pain therapy: a survey of patients' expectations and their experiences. *Pain* 1990; 41:303–307.
18. Rocchi A, Chung F, Forte L. Canadian survey of postsurgical pain and pain medication experiences. *Can J Anesth* 2002 (49); 10: 1053–1056.

19. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002;89: 409-23.
20. Dihle A, Helseth S, et al. Using the american pain society's patient outcome questionnaire to evaluate the quality of postoperative pain management in a sample of norwegian patients. *J Pain* 2006; 7 (4):272-280.
21. Christopher L. Wu, et al. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 516-522.
22. Peter S. Staats. Interventional pain management. The effect of pain on survival. *Anesthesiol Clin N Am* 2003; 21: 825–833.
23. Girish PJ, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative Pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23: 21–36.
24. Gould TH, Crosby DL, Harmer M, et al. Policy for controlling pain after surgery; effect of sequential changes in management. *Anesth Analg* 1992; 89: 899-903.
25. Wheatley RG, Madej TH. Organization of acute pain service. En: Rowbotham DJ, Masintyre PE (Eds) *Clinical Pain management*. London:Arnold Publisher.
26. Cadavid A, Berrío M, Gomez N. Mendoza J. *Manual de analgesia postoperatoria básica*. Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paul Colombia, Medellín; 2004

27. Harvey R. Mycek M. Champe P. Farmacología. 2ª ed. Mexico: Mc Graw Hill Interamericana; 2006.
28. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005; 28:227-240.
29. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007; 27:1219-1230.
30. Jalan R, Williams R, Bernuau J. Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe? *Lancet* 2006; 368:2195-2196.
31. Craig DS. Oxymorphone extended-release tablets (Opana ER) for the management of chronic pain: a practical review for pharmacists. *P&T* 2010; 35:324-357.
32. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain* 2009; 143:238-245.
33. Tejada, Francisco. Hepatotoxicidad por farmacos. Unidad de Farmacia, Gerencia de Atención Primaria de Albacete (España). Marzo 2010
34. Kurt J., Bacher I., Aumento de transaminasas. Facultad de Medicina de Harvard [en línea] sept. 2006 [accesado Abr 2013] disponible en [www.harrisonmedicinal.com](http://www.harrisonmedicinal.com)

35. Van Aken H, Brodner G, Gogarten W. Efficacy of intravenous Paracetamol compared to Dipyrrone and Parecoxib for post-operative pain management after minor-to-intermediate surgery: A randomized, double blind trial. Eur J. Anaesthesiol [en línea] feb 2011 [accesado Abr 2013] disponible en [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
36. Koppert W., Frottsh K., El efecto de Paracetamol y Parecoxib sobre la función renal en pacientes ancianos sometidos a cirugía ortopédica Anestesia y Analgesia [en línea] 2006 [accesado Abr 2013] disponible en [www.anesthesiayanalgesia.org](http://www.anesthesiayanalgesia.org)
37. Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. NEFROLOGÍA. 2004; Volumen 24. Suplemento N° 6
38. Alcocer A. Nefrología clínica. 2ª ed. España, Madrid: Editorial médica panamericana; 2004; Pp 694.
39. Instituto Nacional De Ciencias Medicas y nutrición “Salvador Zubirán”. Protocolo de trasplante renal. Mexico; 2011
40. Miller R, Erickson L, Fleisher L, Eiemer-Kronish J, Young W. Anestesia. 4ª ed. España: Editorial Elsevier;1998; Pp. 637
41. Guerrero G., Rull JV., Rodríguez P. Intoxicación por psicofármacos Uni.net Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos [en línea] disponible en [Tratado.uninet.edu](http://Tratado.uninet.edu).

42. Paredes A., Gallegos F., Galvez D., Interpretación de exámenes de laboratorio hepático y aproximación diagnóstica en pacientes con pruebas alteradas. Medicina Interna-Gastroenterología [en línea] [accesado Abr 2013] disponible en [www.med.ufro.cl](http://www.med.ufro.cl)
43. Haya C. Vademecum. Madrid España: UBM Medica Spain S.A; 2010 [en línea] [accesado Abr 2013] disponible en [www.vademecum.es](http://www.vademecum.es)
44. Quim N. Nova; 2009. Vol 26, No 2 284-286.
45. Covarrubias A, González J., Betancourt J., Mendoza J. el dolor agudo peri operatorio y el Paracetamol: una visión basada en la evidencia, Revista Mexicana de Anestesiología [en línea] 2013 Ene-Mar [accesado 20 abril 2013] pp 47-45 disponible en [www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)
46. Highleyman L. Nueva advertencia de precaución para el paracetamol [en línea] nov 2002 [accesado abr 2013] disponible en [www.hcvadvocate.org](http://www.hcvadvocate.org).
47. Guerrero FJ, Rull JV, Rodríguez P. Intoxicación por psicofármacos, principio de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos [en línea] [accesado Abr 2013] disponible [www.tratado.uninet.edu](http://www.tratado.uninet.edu)
48. Cosentino A. Anestesia en la insuficiencia renal crónica terminal y trasplante renal. Buenos Aires; 1997; Pp 274-285
49. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. Jama 2006; 296:87-93.

50. Gould TH, Cockings JG, Buist M. Postoperative acute liver failure after therapeutic paracetamol administration. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25:153-155.
51. Moling O, Cairon E, Rimenti G, Rizza F, Pristera R, Mian P. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Ther* 2006; 28:755-760.
52. Lesser PB, Vietti MM, Clark WD. Lethal enhancement of therapeutic doses of acetaminophen by alcohol. *Dig Dis Sci* 1986; 31:103-105.
53. Mofredj A, Cadranel JF, Darchy B, Barbare JC, Cazier A, Pras V et al. Hepatotoxicity caused by therapeutic doses of paracetamol in alcoholics. Report of 2 cases of fatal hepatitis in cirrhosis. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150:507-511.
54. Gregoire N, Hovsepian L, Gualano V, Evene E, Dufour G, Gendron A. Safety and pharmacokinetics of paracetamol following intravenous administration of 5 g during the first 24 h with a 2-g starting dose. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:401-405.
55. Temple AR, Lynch JM, Vena J, Auiler JF, Gelotte CK. Aminotransferase activities in healthy subjects receiving three-day dosing of 4, 6, or 8 grams per day of acetaminophen. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45:36-44.
56. Kuffner EK, Green JL, Bogdan GM, Knox PC, Palmer RB, Heard K et al. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients – a multicenter randomized study. *BMC Med* 2007; 5:13.

## **ANEXOS**

### **ANEXO A. Consentimiento Informado para participantes de la investigación**

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La presente investigación es conducida por la Dra. Nurys Hernández (Residente de Anestesiología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo) así como asesorada por el Dr. Carlos Marín (adjunto de anestesiología del mismo hospital), de la Universidad Central de Venezuela. La meta de este estudio es: Evaluar, a través de un estudio observacional analítico de cohorte, el perfil de los niveles de transaminasas en relación al uso del paracetamol endovenoso 1 gr cada 6 horas, durante el transoperatorio y postoperatorio de trasplante renal en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, durante el periodo comprendido entre julio de 2013 y julio de 2014. Es importante anotar aquí que hasta el momento el uso de tal medicamento no tiene contraindicación alguna (excepto hipersensibilidad al medicamento) sin embargo existe posibilidad de efectos adversos tales como náuseas, vómito y sudoración y en caso de presentarse elevación de algunos de los componentes del perfil hepático se suspenderá inmediatamente la administración del medicamento.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista (para completar un cuestionario y evaluación de su intensidad de dolor), así como a su vez se le tomarán muestras sanguíneas para análisis de laboratorio (perfil hepático) durante 5 días 1 vez al día. Esto tomará aproximadamente 5 minutos de su tiempo.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario y a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Desde ya le agradecemos su participación.

---

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_.

He sido informado (a) de que la meta de este estudio es:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Me han indicado también que tendré que responder cuestionarios y preguntas en una entrevista y que se me tomarán muestras de sangre por 5 días 1 vez al día, lo cual tomará aproximadamente \_\_\_\_\_ minutos. Se me ha informado además sobre efectos adversos del medicamento y la suspensión del mismo inmediatamente si se llegase a presentar elevación de algunos de los componentes del perfil hepático.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar a \_\_\_\_\_ al teléfono \_\_\_\_\_.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido. Para esto, puedo contactar a \_\_\_\_\_ al teléfono anteriormente mencionado.

\_\_\_\_\_

Nombre del Participante

(en letras de imprenta)

\_\_\_\_\_

Firma del Participante

\_\_\_\_\_

Fecha

## ANEXO B. Cuestionario para recolección de datos

Fecha de la intervención quirúrgica: \_\_\_\_\_

Numero de cedula: \_\_\_\_\_

| <b>A. Características sociodemográficas.</b>  |   |
|---|---|
| Nombre:   |   |
| Edad:   |   |
| Sexo:   |   |
| Raza:   |   |
| Procedencia:  |   |
| <b>B. Características antropométricas</b>   |   |
| Peso:   |   |
| Talla:  |   |
| IMC:  |   |
| <b>C. Características relacionadas con el estilo de vida del paciente sometido a trasplante renal</b> |   |
| 1.¿Consume usted o ha consumido algún tipo de sustancia psicoactiva?                                  | 1.Si  |
|   | 2.No  |
| 2.¿Consume usted o ha consumido crónicamente alcohol?   | 1.Si  |
|   | 2.No  |
| 3.¿A ingerido ( o recibido administración endovenosa) alguna vez de paracetamol?                      | 1.Si  |
|   | 2.No  |
| <b>D. Características relacionadas con el estado funcional del paciente</b>                           |   |
| 1. Estadio de Enfermedad Renal Crónica.   | 1.Estadio 4: VFG: 15-29ml/min/1.73m <sup>2</sup>  |
|   | 2.Estadio 5: VFG: <15ml/min/1.73m <sup>2</sup>  |
| 2.Status Performance  | 0: ¿Se considera usted que se encuentra totalmente activo capaz de llevar a cabo todas las actividades previas a la enfermedad sin restricción? |
|   | 1: ¿Se considera usted que se encuentra restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo el trabajo de |

|   |  |                            |
|---|--|----------------------------|
|   | naturaleza liviana o sedentaria?   |                            |
|   | 2: ¿Se considera usted que se encuentra ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral: levantado y caminando más del 50% de las horas de vigilia? |                            |
|   | 3: ¿Se considera usted que se encuentra capaz solo de cuidados personales limitados; confinado a la cama o a una silla más del 50% de las horas de vigilia?  |                            |
|   | 4: ¿Se considera usted que se encuentra completamente discapacitado. No puede llevar a cabo ningún cuidado personal. Totalmente confinado a una cama o silla?  |                            |
|   | 5: muerto  |                            |
| <b>E. Características relacionadas con la intervención quirúrgica</b> |  |                            |
| 1. Tipo de cirugía  | 1.Electiva   | 2.No electiva (emergencia) |

**ANEXO C. Escala Visual Análoga graduada Numéricamente para la valoración de la intensidad del dolor (EVA)**

Fecha de la intervención quirúrgica: \_\_\_\_\_

Numero de cedula: \_\_\_\_\_

|          |              |   |   |   |   |   |   |   |    |
|----------|--------------|---|---|---|---|---|---|---|----|
| No dolor | Insoportable |   |   |   |   |   |   |   |    |
| 1        | 2            | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

**Tabla 1.** Evaluación de la Intensidad del dolor a través de EVA en el postoperatorio inmediato y mediano de trasplante renal posterior al inicio de régimen analgésico de paracetamol endovenoso 1 gr cada 6 horas, en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Julio de 2013 a julio de 2014

| Intensidad del dolor en POP inmediato en PACU | HORAS   | POP DIA1 | POP DIA 2 | POP DIA 3 | POP DIA 4 | POP DIA 5 |
|---|---------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>EVA:</b>                                   | 7:00AM  |          |           |           |           |           |
|   | 3:00PM  |          |           |           |           |           |
|   | 11:00PM |          |           |           |           |           |

**ANEXO D. Cuadro resumen de resultados de los niveles de transaminasas en el transoperatorio y postoperatorio inmediato y mediato de trasplante renal posterior al inicio de régimen analgésico de paracetamol endovenoso 1 gr cada 6 horas**

Fecha de la intervención quirúrgica: \_\_\_\_\_

Numero de cedula: \_\_\_\_\_

Tabla 2. Niveles de transaminasas en el transoperatorio y postoperatorio inmediato y mediato de trasplante renal posterior al inicio de régimen analgésico de paracetamol endovenoso 1 gr cada 6 horas, en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Julio de 2013 a julio de 2014

| <b>TRANSAMINASAS EN EL<br/>PRE Y TRANS OPERATORIO<br/>RESPECTIVAMENTE</b> | <b>EXAMEN</b> | <b>POP<br/>DIA1</b> | <b>POP<br/>DIA2</b> | <b>POP<br/>DIA3</b> | <b>POP<br/>DIA4</b> | <b>POP<br/>DIA5</b> |
|---|---------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>ALT:</b><br><b>AST:</b>  | <b>ALT</b>    |                     |                     |                     |                     |                     |
|   | <b>AST</b>    |                     |                     |                     |                     |                     |

**ANEXO E. Cuadro resumen de la clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC según las guías K/DOQI-2002 de la National Kidney Foundation).**

Tabla 3. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC según las guías K/DOQI-2002 de la National Kidney Foundation <sup>(37)</sup> .

| Estadio | Descripción                                   | FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|---------|---|----------------------------------|
| ----    | Riesgo aumentado de ERC                       | ≥ 60 con factores de riesgo*     |
| 1       | Daño renal †<br>con FG normal                 | ≥ 90                             |
| 2       | Daño renal † con FG<br>ligeramente disminuido | 60-89                            |
| 3       | FG moderadamente<br>disminuido                | 30-59                            |
| 4       | FG gravemente disminuido                      | 15-29                            |
| 5       | Fallo renal                                   | < 15 ó diálisis                  |

**ANEXO F. Cuadro resumen de la situaciones consideradas como daño renal para el diagnóstico de enfermedad renal crónica.**

*Tabla 4. Situaciones consideradas como daño renal para el diagnóstico de enfermedad renal crónica<sup>(37)</sup>.*

- 
- Daño renal diagnosticado por método directo
    - Alteraciones histológicas en la biopsia renal
  
  - Daño renal diagnosticado de forma indirecta, por marcadores
    - Albuminuria o proteinuria elevadas
    - Alteraciones en el sedimento urinario
    - Alteraciones en pruebas de imagen
- 

*\* Para que un marcador de daño renal establezca el diagnóstico de enfermedad renal crónica la anomalía tiene que ser persistente durante al menos 3 meses.*

---

**ANEXO G. Cuadro resumen de la Prevalencia de enfermedad renal crónica en la población no institucionalizada mayor de 20 años en Estados Unidos.**

*Tabla 5. Prevalencia de enfermedad renal crónica en la población no institucionalizada mayor de 20 años en Estados Unidos <sup>(37)</sup>.*

| <b>Estadio</b> |   | <b>Prevalencia (%)</b> |
|----------------|---|------------------------|
| 1              | Daño renal con FG<br>$\geq 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | 3,3                    |
| 2              | Daño renal con FG<br>60-89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>     | 3,0                    |
| 3              | FG 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>                       | 4,3                    |
| 4              | FG 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>                       | 0,2                    |
| 5              | FG < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>                        | 0,2                    |
| <b>Total</b>   |   | <b>11,0</b>            |

**ANEXO H. Cuadro resumen de la Prevalencia de las distintas categorías de función renal según el método utilizado y por grupos de edad en la población no institucionalizada mayor de 20 años en Estados Unidos.**

*Tabla 6. Prevalencia de las distintas categorías de función renal según el método utilizado y por grupos de edad en la población no institucionalizada mayor de 20 años en Estados Unidos <sup>(37)</sup>.*

| FG estimado por la fórmula abreviada del estudio MDRD |         |  |       |                   |                   |
|---|---------|--|-------|-------------------|-------------------|
| Edad (años)   | N       | Categoría del FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |       |                   |                   |
|   |         | ≥ 90   | 60-89 | 30-59             | 15-29             |
| Total   | 15.600* | 64,3   | 31,2  | 4,3               | 0,2               |
| 20-39   | 6.263   | 86,0   | 13,7  | 0,21 <sup>†</sup> | ‡                 |
| 40-59   | 4.182   | 55,7   | 42,4  | 1,8               | ‡                 |
| 60-69   | 2.190   | 38,6   | 53,8  | 7,1               | 0,46 <sup>†</sup> |
| ≥ 70  | 2.965   | 25,6   | 48,5  | 24,6              | 1,3               |

| CCr estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault |         |   |       |       |                   |
|--|---------|---|-------|-------|-------------------|
| Edad (años)                                    | N       | Categoría del CCr (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |       |       |                   |
|  |         | ≥ 90  | 60-89 | 30-59 | 15-29             |
| Total  | 15.559* | 70,2  | 22,8  | 6,6   | 0,4               |
| 20-39  | 6.257   | 95,5  | 4,4   | ‡     | ‡                 |
| 40-59  | 4.174   | 72,1  | 27,0  | 0,8   | ‡                 |
| 60-69  | 2.183   | 26,4  | 63,2  | 10,1  | 0,37 <sup>†</sup> |
| ≥ 70   | 2.945   | 5,1   | 45,8  | 46,1  | 3,1               |

## ANEXO I. Cuadro resumen de los factores de riesgo para la enfermedad renal crónica

Tabla 7. Factores de riesgo para la enfermedad renal crónica <sup>(37)</sup>.

|                                    |   |   |
|------------------------------------|---|---|
| <b>Factores de susceptibilidad</b> | Factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad &gt; 60 años</li> <li>- Historia familiar de enfermedad renal</li> <li>- Masa renal disminuida</li> <li>- Bajo peso al nacer</li> <li>- Raza afroamericana</li> <li>- Diabetes*</li> <li>- Hipertensión arterial*</li> </ul>  |
| <b>Factores iniciadores</b>        | Factores implicados en el inicio del daño renal                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades autoinmunes</li> <li>- Infecciones urinarias</li> <li>- Fármacos nefrotóxicos</li> <li>- Diabetes*</li> <li>- Hipertensión arterial*</li> </ul>   |
| <b>Factores de progresión</b>      | Factores que determinan la progresión de la enfermedad renal            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteinuria persistente</li> <li>- HTA mal controlada*</li> <li>- Diabetes con mal control*</li> <li>- Tabaco*</li> <li>- Dislipemia*</li> <li>- Anemia</li> <li>- Enfermedad cardiovascular asociada</li> <li>- Diferir el envío al especialista de Nefrología</li> </ul> |

**ANEXO J. Cuadro resumen de las características sociodemográficas de los pacientes sometidos a trasplante renal**

*Tabla 8. Características sociodemográficas de los pacientes sometidos a trasplante renal*

**Tabla 8.**  
**Característica de la muestra.**

| <b>Variables</b>         | <b>Estadísticos</b> |       |
|--------------------------|---------------------|-------|
| n                        | 20                  |       |
| Edad (años)              | 40 ± 13             |       |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,6 ± 1,2          |       |
| Sexo                     |                     |       |
| Masculino                | 13                  | 65,0% |
| Femenino                 | 7                   | 35,0% |

**ANEXO K. Cuadro resumen de los cambios en los niveles de ALT durante el seguimiento**

*Tabla 9. Cambios en los niveles de ALT durante el seguimiento*

**Tabla 9.**  
**Cambios en la ALT en el seguimiento.**

| <b>Seguimiento</b> | <b>Mínimo</b> | <b>Máximo</b> | <b>Media</b> | <b>Desv. típ.</b> |
|--------------------|---------------|---------------|--------------|-------------------|
| Basal              | 25            | 35            | 30,3         | 2,2               |
| Día 1              | 26            | 34            | 30,0         | 1,7               |
| Día 2              | 27            | 34            | 30,1         | 1,9               |
| Día 3              | 25            | 34            | 29,0         | 1,9               |
| Día 4              | 26            | 33            | 29,1         | 1,8               |
| Día 5              | 24            | 31            | 28,6         | 1,9               |

Basal vs día 1:  $p = 0,273$

Basal vs día 2:  $p = 0,429$

Basal vs día 3:  $p = 0,014$

Basal vs día 4:  $p = 0,007$

Basal vs día 5:  $p = 0,011$

## ANEXO L. Cuadro resumen de los cambios en los niveles de AST durante el seguimiento

Tabla 10. Cambios en los niveles de AST durante el seguimiento

**Tabla 10.**  
**Cambios en la AST en el seguimiento.**

| Seguimiento | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|-------------|--------|--------|-------|------------|
| Basal       | 24     | 34     | 29,9  | 2,5        |
| Día 1       | 24     | 34     | 30,1  | 2,2        |
| Día 2       | 23     | 33     | 29,4  | 2,6        |
| Día 3       | 24     | 32     | 28,5  | 2,1        |
| Día 4       | 24     | 32     | 28,9  | 2,2        |
| Día 5       | 22     | 33     | 28,7  | 2,3        |

Basal vs día 1:  $p = 0,552$

Basal vs día 2:  $p = 0,252$

Basal vs día 3:  $p = 0,014$

Basal vs día 4:  $p = 0,064$

Basal vs día 5:  $p = 0,036$

## ANEXO M. Cuadro resumen de los cambios en la EVA durante el seguimiento

Tabla 11. Cambios en la EVA durante el seguimiento

**Tabla 11.**  
**Cambios la EVA en el seguimiento.**

| <b>Seguimiento</b> | <b>Mínimo</b> | <b>Máximo</b> | <b>Mediana</b> |
|--------------------|---------------|---------------|----------------|
| Basal              | 3             | 6             | 5              |
| Día 1              | 2             | 4             | 3              |
| Día 2              | 2             | 3             | 2              |
| Día 3              | 1             | 2             | 2              |
| Día 4              | 0             | 2             | 1              |
| Día 5              | 0             | 2             | 1              |

---

Basal vs día 1:  $p = 0,001$

Basal vs día 2:  $p = 0,001$

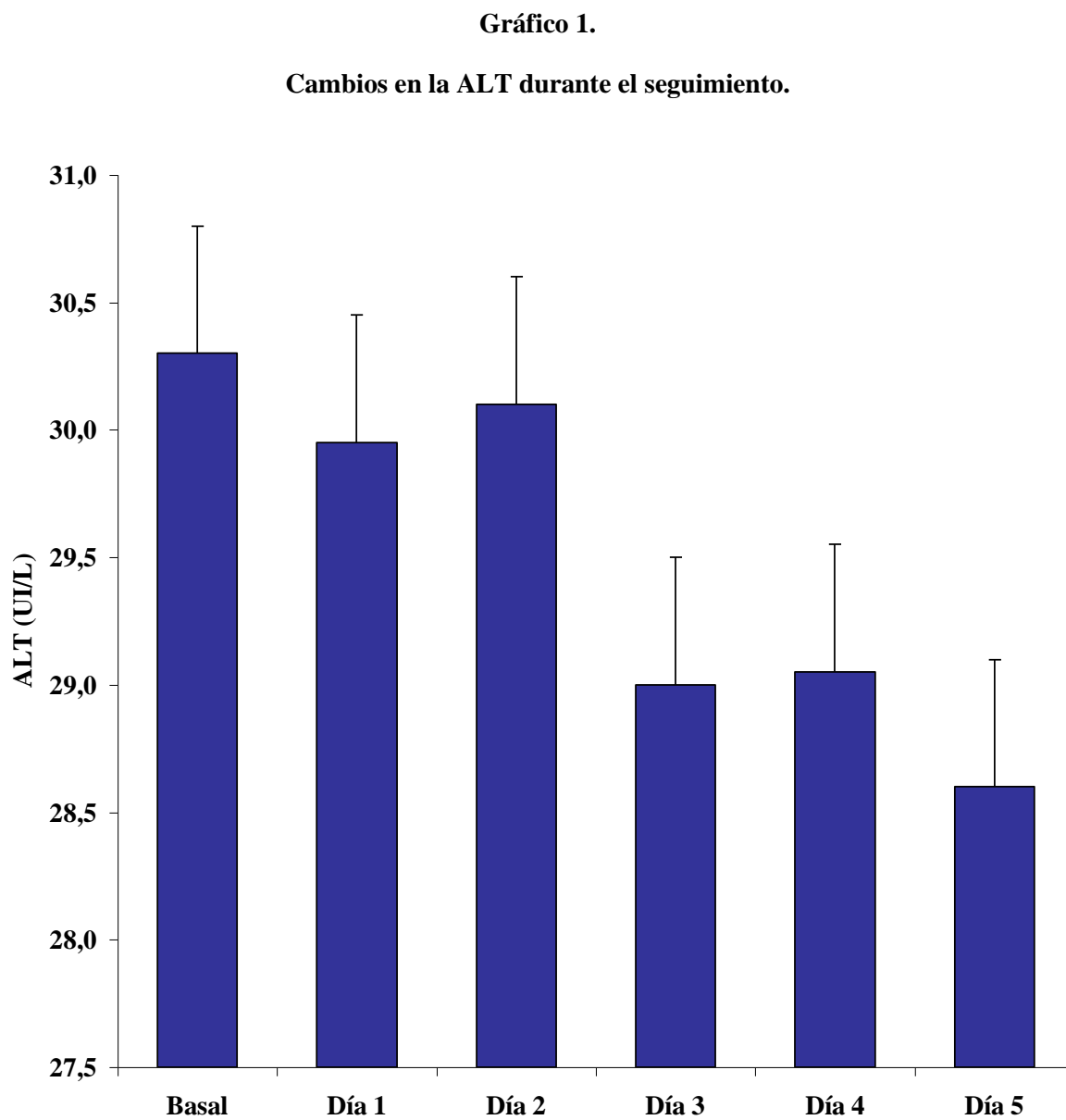
Basal vs día 3:  $p = 0,001$

Basal vs día 4:  $p = 0,001$

Basal vs día 5:  $p = 0,002$

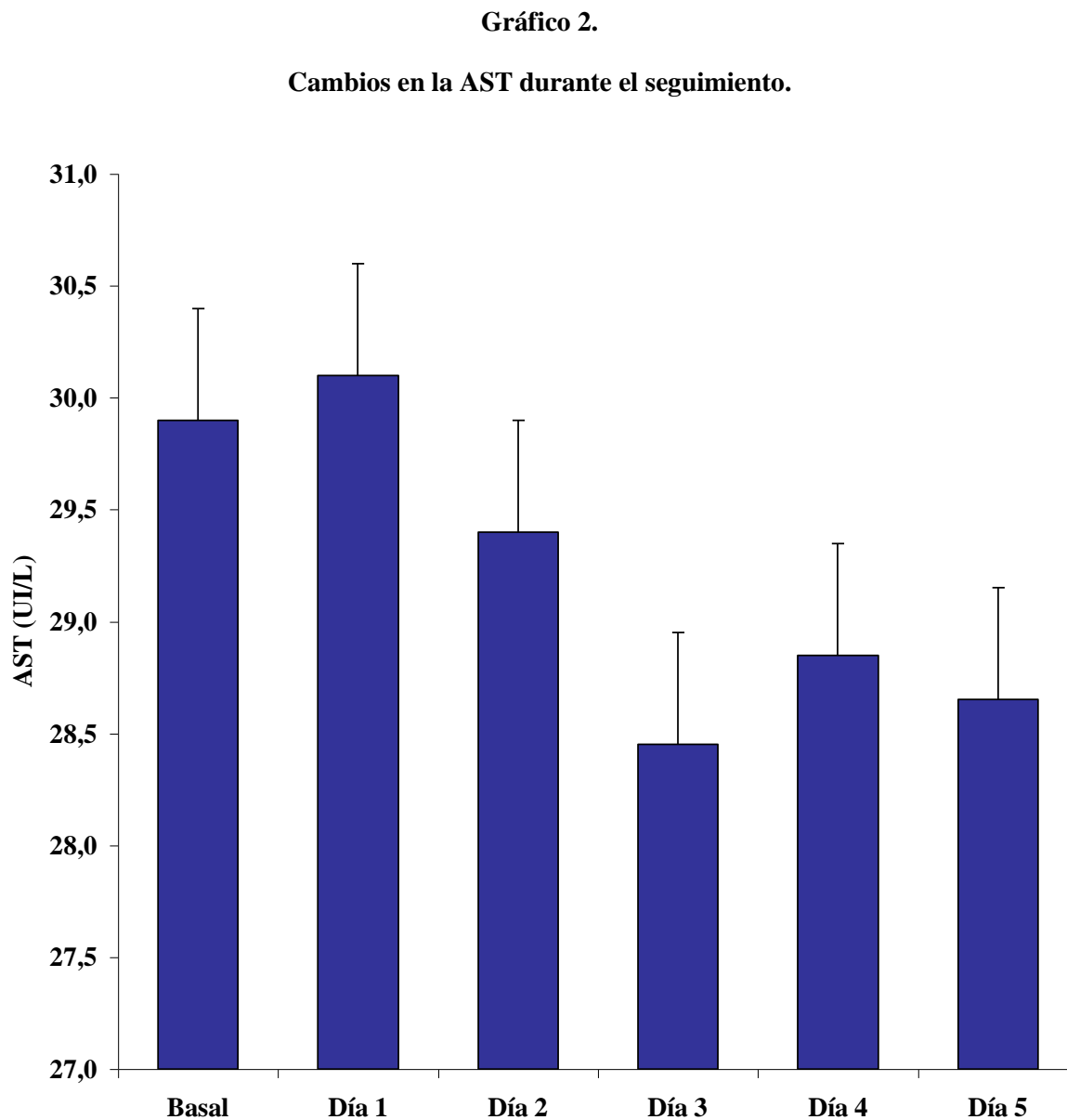
## ANEXO N. Gráfico de los cambios en la ALT durante el seguimiento

Gráfico 1. Cambios en la ALT durante el seguimiento



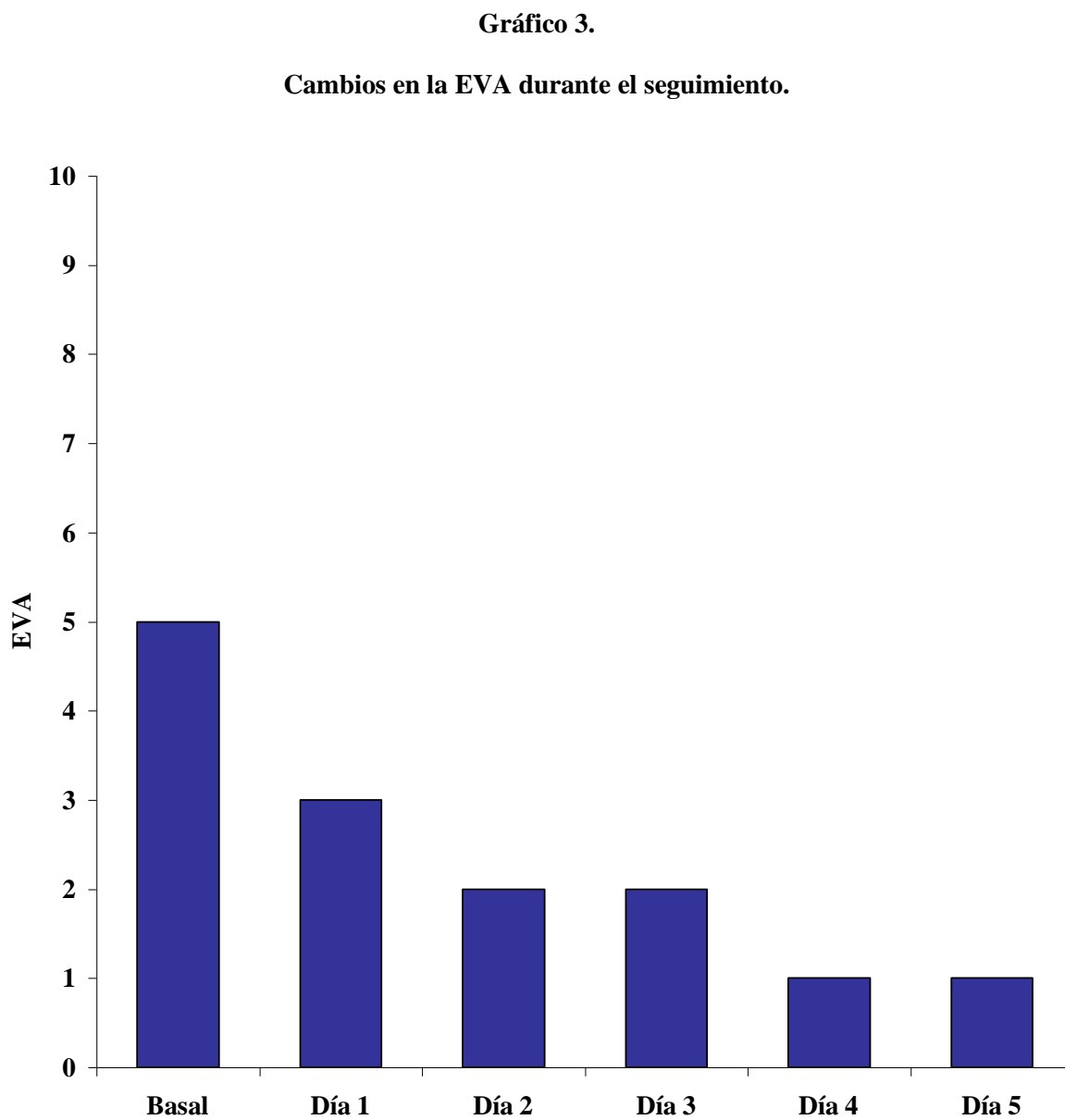
## ANEXO O. Gráfico de los cambios en la AST durante el seguimiento

Gráfico 2. Cambios en la AST durante el seguimiento



## ANEXO P. Gráfico de los cambios en la EVA durante el seguimiento

Gráfico 3. Cambios en la EVA durante el seguimiento



## ANEXO Q. Cuadro de operacionalización de las variables

Tabla 12. Variables. Operacionalización de las variables

| Variable          | Dimensión      | Indicadores | Sub indicadores  |
|-------------------|----------------|-------------|------------------|
| Sociodemográficas | Datos paciente | Edad        | Años             |
|                   |                | Sexo        | M, F             |
| Dolor             | Clínicas       | Dolor       | Según escala EVA |
| Transaminasas     |                | AST         | UI/l             |
|                   |                | ALT         | UI/l             |