

TRASPLANTE RENAL COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA EN GUATEMALA

Josué Ismael Piedrasanta Batz*, Fabiola Galindo Castillo*, Danny Amilcar Gómez Quiroa§, Byron F. Sapón Pérez§.

*Nefrólogo, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; § Residente II de Nefrología, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, IGSS.

Abstract:

At present, Renal Transplantation is considered to be the option of choice for the Chronic Renal Stomp 5 stage. The results and benefits of Renal Transplantation, reach excellent qualifications and this has been as a result of tireless research in this field, especially During the last decades. Advances have been notable in improvements in surgical techniques, immunology, immunosuppressive drugs, expansion in donor sources, organ preservation, better immunosuppressive strategies in patients with high immunological risk, and innovative tolerance induction research. Significant improvements have occurred in graft and patient survival, with particular attention to early post-transplant periods; however, the long-term outlook has not had the expected changes, despite constant research on this point. This review provides an update on Kidney Transplantation at the global level, the main advances and what has been achieved in Guatemala.

Abstracto:

En la actualidad, el Trasplante Renal es considerado ser la opción de elección para el Enfermo Renal Crónico estadio 5. Los resultados y los beneficios del Trasplante Renal, alcanzan calificativos de excelentes y esto ha sido como producto de la incansable investigación en este campo, especialmente durante las últimas décadas. Los avances han sido notorios en mejoras de las técnicas quirúrgicas, inmunología, drogas inmunosupresoras, expansión en las fuentes de donadores, preservación de órganos, mejores estrategias inmunosupresoras en pacientes de alto riesgo inmunológico y la innovadora investigación de inducción de tolerancia. Significantes mejorías ha habido en la supervivencia del injerto y del paciente, con especial atención en los periodos tempranos pos-trasplante, sin embargo, el panorama a largo plazo no ha tenido los cambios esperados, a pesar de la constante investigación en este punto. La presente revisión provee una actualización en Trasplante Renal a nivel mundial, los principales avances y que alcance ha habido en Guatemala.

PERSPECTIVA HISTÓRICA:

Hace un poco más de 50 años el Trasplante Renal era valorado como una opción de tratamiento experimental, riesgosa y muy limitada, ahora es una práctica clínica de rutina en más de 80 ciudades a través del mundo¹. Es una terapia que ha demostrado ser costo-efectiva comparada con terapias de diálisis y de poseer la expectativa de mejorar la calidad de vida del enfermo renal, explicando la razón por la que en el año 2012 la Organización Mundial de la Salud reportó la realización de 77,818 trasplantes renales alrededor del mundo². El primer trasplante renal experimental exitoso, fue realizado en Viena por Emerich Ullman en 1902, donde auto-trasplantó un riñón de perro de su posición normal observando producción de orina³.

En 1933 Yurii

Voronoy, cirujano ucraniano, realizó el primer trasplante renal de donante cadavérico a una

joven mujer con insuficiencia renal aguda debido a intoxicación por mercurio. Por no tener compatibilidad de grupo (receptor O y donador B), el riñón nunca funcionó y el receptor murió 2 días después⁴. El primer trasplante renal con supervivencia del injerto y receptor, fue realizado en 1954 por el doctor Joseph Murray, Boston, Massachusetts, cuando se trasplantaron los gemelos idénticos Ronald y Richard Herrick. El donador murió 56 años después de la cirugía y el receptor (Richard) murió con riñón funcioante 8 años después, debido a un evento fatal de origen cardiovascular⁵. Es de notar que no ameritó ninguna inmunosupresión, siendo este el primer trasplante de donante vivo^{5,6}. La mayoría de ciudades ha alcanzado mayor proporción de trasplantes al combinar donadores vivos y cadavéricos, pero aún son fuentes insuficientes y las listas de esperas cada año van en aumento^{6,7}.

Aunque los donantes después de muerte cerebral fueron definidos ya hace varias décadas⁸ hay otra fuente de donadores, los llamados donadores después de muerte circulatoria, iniciado en Maastricht en 1995. El uso de esta fuente de donadores ha incrementado la proporción de trasplante renal siendo comparables a los de después de muerte cerebral, con la diferencia que presentan mayor proporción de retardo de la función del injerto¹⁰. La última estrategia que ha incrementado el índice de donación, es la utilización de procuración del riñón por técnica laparoscópica en el caso de donante vivo^{6,11}. La nefrectomía laparoscópica fue introducida por Ratner en 1995 en el Hospital Johns Hopkins y ha conducido a significantes reducciones de dolor pos-operatorio, estancia hospitalaria, tiempo de convalecencia y mejores aspectos cosméticos¹¹. Esta novedosa técnica de procuración ha favorecido tanto a los programas de trasplante renal, que ha tenido varias modificaciones a su técnica quirúrgica, incluyendo la asistida por robot y ha demostrado resultados similares al compararlo con la nefrectomía abierta^{12,13}.

PRESERVACIÓN DEL ÓRGANO:

Los riñones que han sido procurados deben ser preservados mientras se realiza su implantación. Para ello se utiliza una solución de preservación en almacenamiento frío entre 0°C a 4°C, las cuales mantienen satisfactoriamente la integridad celular y la función del injerto. Collins introdujo en 1969¹⁴ la primera solución de almacenaje frío, la cual fue modificada por Eurotransplant Foundation en 1976, produciendo la popular solución Euro-Collins¹⁵. En 1988, la Universidad de Wisconsin desarrolló la solución que lleva su nombre, la cual ha mostrado una significativa reducción en la función retardada del injerto (23% vs 33%; $p=0.003$) y ha mejorado la supervivencia del injerto a 1 año (88.2% vs 82.55; $p=0.04$), comparado con la solución Euro-Collins¹⁶. En 1967 Belzer y colaboradores¹⁷ desarrollaron la máquina de perfusión hipotérmica siendo capaces de la preservación de riñones por 72 horas. Sin embargo, a excepción de mejorar la preservación renal y disminuir la función retardada del injerto, no ha demostrado ser superior a las soluciones convencionales de preservación¹⁸.

INCIDENCIA DE TRASPLANTE RENAL:

Uno de los desafíos más importantes en Trasplante Renal es aumentar su realización, y con ello beneficiar a más pacientes y disminuir costos en el cuidado del paciente con Enfermedad Renal Crónica Avanzada. La incidencia varía a nivel mundial, así Croacia, Noruega y Portugal son los países que presentan la más alta proporción de trasplante, a través de la combinación de donadores vivos y cadavéricos¹⁹, mientras que España tiene la más alta proporción de donación de fuente cadavérica. De estos datos se deriva la proporción de referencia como objetivo de más de 50 trasplantes renales por millón de habitantes por año para todas las ciudades.

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO RENAL:

El más importante beneficio del Trasplante Renal es la mejoría en la supervivencia del paciente que amerita una terapia sustitutiva renal, aún si falla el injerto²⁰. La mortalidad en 1970 fue tan alta como 40% al final del primer año pos-trasplante mejorando a la actualidad en 3% especialmente en ciudades desarrolladas²¹. Pese a ello, el paciente con Trasplante Renal tiene un exceso de riesgo de muerte que es más de 10 veces que la población normal y se ha calculado que es el equivalente al de una persona 30 años de más edad²¹. La supervivencia del injerto es claramente uno de los objetivos principales al realizar un trasplante, manteniendo un buen funcionamiento del injerto es asociado con una mejor supervivencia del paciente de forma inherente. Esta prioridad se logra a través de evitar el rechazo. Se reportan resultados excelentes con supervivencia del injerto al final del primer año por arriba del 95%, tanto para donantes vivos como cadavéricos, y a los 5 años 93 versus 87% y a los 10 años 83 versus 74%, respectivamente²². Pese a los avances en prevención de las principales causas de pérdida del injerto y del paciente (profilaxis antimicrobiana, diagnóstico temprano de complicaciones pos-operatorias y la mejoría en inmunosupresión para prevención de rechazo agudo), la proporción de sobrevivencia a largo plazo (10 años o más) desde temprano de los años 90, parece haber alcanzado una meseta o aún haber disminuido, debido a la utilización de riñones de donadores subóptimos²².

CAUSAS DE PÉRDIDA DEL INJERTO:

La muerte del paciente con trasplante renal con riñón funcional es la principal causa de pérdida del injerto reportándose alrededor del 50% en la mayoría de las series²³. La principal causa de muerte en la mayoría de estudios aleatorizados es enfermedad cardiovascular seguida de malignidad e infección, reportándose un incremento de muerte de origen maligno en los últimos años^{23,24}. En la actualidad se considera que la lesión glomerular, representada por rechazo crónico y recurrencia de glomerulonefritis, como las principales causas de deterioro y pérdida del injerto renal a largo plazo²⁵.

ACTUALIZACIÓN EN INMUNOSUPRESIÓN:

La irradiación total del cuerpo fue el primer método usado de inmunosupresión en la práctica clínica humana, basado en el principio de destrucción de células sanguíneas de la médula ósea y tejido linfoide, responsables del rechazo del injerto²⁶, sin embargo, los efectos adversos tal como náusea, vómitos, diarrea, pérdida del cabello, aplasia medular e infecciones, hicieron de esta estrategia inmunosupresora poco favorable y utilizada en muy pocos pacientes. La era moderna de inmunosupresión farmacológica fue iniciado por Schwartz²⁷ en 1959 al utilizar 6-mercaptopurina para disminuir la producción de anticuerpos y mejorar la supervivencia del injerto de piel de conejo. Un derivado de esta droga, la azatioprina, fue usada por Sir Roy Calne²⁸ prolongando la supervivencia de injertos renales caninos de 7.5 a 23.7 días. Zukoski²⁹ en Texas documentó el beneficio del esteroide, por lo que desde 1966 a 1978 la terapia convencional consistió en azatioprina y dosis altas de esteroides, presentando reacciones adversas importantes, como aplasia medular, úlceras gástricas e infecciones fúngicas. La atención fue puesta en la inactivación de las células T, y es así como Starzl introdujo preparaciones de anti-linfocitos policlonales, con mejoría en la supervivencia del injerto³⁰ al producir una amplia inactivación de células T. Simultáneamente, fue introducido otra droga que inhibe la cascada de la síntesis de interleucina 2, que se requiere para la maduración de células T citotóxicas, la ciclosporina. Esta droga fue aislada en 1969 del hongo *Tolyocladium inflatum*, pero no fue hasta 1978 que la ciclosporina comenzó a utilizarse en estudios clínicos en Cambridge, introduciéndose en el régimen de protocolos

de inmunosupresión a través del mundo en 1982³¹. Otra droga que marca la historia del trasplante renal es el tacrolimus, al igual que la ciclosporina, es un inhibidor de la calcineurina 100 veces más potente, aislado desde *Streptomyces tsukubaensis*. Un meta-análisis comparando tacrolimus con ciclosporina, mostró una reducción significativa en rechazo agudo (riesgo relativo, 0.69) y pérdida del injerto (riesgo relativo 0.56), aunque la incidencia de diabetes mellitus nuevo comienzo pos-trasplante se incrementó significativamente (riesgo relativo, 1.86)³². Posteriormente, micofenolato mofetil, un agente anti-proliferativo; sirolimus, un inhibidor mTOR; inhibidores de los receptores de interleucina 2 tal como el basiliximab y daclizumab; un anticuerpo monoclonal anti-CD52 tal como el alemtuzumab; y un anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab fueron introducidos³³. Del año 1995 al 2000 el uso de ciclosporina disminuyó del 80% al 2%, en su lugar se incremento el uso de tacrolimus del 5% al 40%³⁴. En la actualidad más del 90% al egresar del hospital llevan tacrolimus como terapia inmunosupresora a largo plazo alrededor del mundo. El uso de azatioprina disminuyó del 70% al 5% y en su lugar se utiliza micofenolato mofetil³⁴. El estudio más grande realizado comparando la terapia de inducción (toda droga inmunosupresora utilizada previo a la implantación del injerto) con basiliximab o no, utilizando un esquema de tacrolimus y micofenolato mofetil, encontrando una reducción de rechazo agudo al final del primer año en 11%, beneficio que es más evidente en pacientes donante vivo y sin retardo de la función del injerto. Este reporte es el que da referencia a las recomendaciones realizadas por la KDIGO en el cuidado del receptor³⁵. Otros avances en inmunosupresión, es utilizar agentes profilácticos contra infecciones oportunistas, especialmente con relación a citomegalovirus y pneumocystis jirovecii, con menor éxito ha sido el control de poliomavirus, todos debidos a un incremento en la potencia de inmunosupresión. Es claro que los resultados a corto plazo son asociados con excelente supervivencia del injerto y del paciente a corto plazo, situación que no ha sido trasladada a largo plazo y pocos regímenes están siendo ensayados para este punto en especial³⁶.

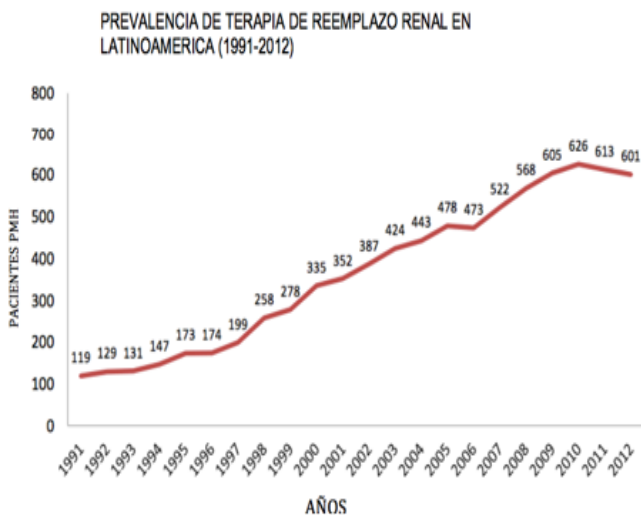
INDUCCIÓN DE TOLERANCIA:

El trasplante de médula ósea del donador a un receptor conduce a un estado de quimerismo mixto, donde células hematopoyéticas del donador y receptor coexisten.

Este proceso induce tolerancia, permitiendo el retiro de inmunosupresión a largo plazo sin dar lugar a rechazo del injerto³⁷. Otra droga utilizada en reducir la disfunción crónica del injerto es el Belatacept, por inducción de tolerancia a través del bloqueo de co-estimulación³⁸. Finalmente, el desarrollo de tecnología de células madre, incluyendo tecnología de sustitución nuclear, abre la esperanza de producir exitosamente trasplantes de tejidos, tal como células beta productoras de insulina y tal vez órganos artificiales³⁹.

EXPERIENCIA DE TRASPLANTE RENAL EN GUATEMALA:

Las terapias de reemplazo renal como opción para mejorar la calidad de vida del paciente renal crónico en Latinoamérica, han ido en aumento, siendo la prevalencia de 119 pacientes por millón de habitantes (PMH) en el año 1991 elevándose a 601 PMH en el 2012 (Fig 1)⁴⁰.



Fuente: LATYN AMERICAN DIALYSIS AND TRANSPLANTATION REGISTRY, SLANH, 2015

Figura 1.

Según este mismo registro, la prevalencia de terapia de reemplazo renal en Guatemala para el año 2012 esta dada en un 61% de pacientes en Hemodiálisis, 17% en Diálisis Peritoneal y 21% de pacientes con Injerto renal funcional, (Fig. 2)⁴⁰.



Fuente: LATYN AMERICAN DIALYSIS AND TRANSPLANTATION REGISTRY, SLANH, 2015

Figura 2.

Los programas de hemodiálisis y diálisis peritoneal son brindados libres de costo a la población a partir del año 2,009, a través de la Unidad Nacional del Enfermo Renal Crónico (UNAERC) para pacientes del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) y el Instituto Guatemalteco de Seguridad social (IGSS) para pacientes afiliados al mismo. La diálisis peritoneal es la modalidad de TRR predominante (73 pmp), seguida por la hemodiálisis (5 pmp) y el trasplante renal (30.4 pmp)⁴¹. El primer trasplante renal realizado en el país de Guatemala ocurrió en 1,982; cuando un grupo de médicos de Tulane comandado por el doctor John Hussey, apoyó al grupo local dirigido por el doctor Galicia Celada en el Sanatorio Nuestra Señora del Pilar. La experiencia fue repetida en 1984, siendo realizado en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) en donde nació un programa estructurado para efectuar trasplantes renales en Guatemala de forma sistemática a partir de 1985⁴². Los programas de trasplante en el sector de Salud Pública iniciaron hasta unos años más tarde (1989). El primer trasplante del programa iniciado en el área de adultos del Hospital General San Juan de Dios por el doctor Toledo Solares, fue efectuado el 12 de octubre de 1992. En este programa fue donde se llevó a cabo el primer trasplante cadavérico exitoso en Guatemala, realizado el 1 de febrero de 1996⁴³. Para el año 2006, el doctor Mollinedo Paniagua fundó el programa de Trasplante Renal Cadavérico en el IGSS, el cual es continuado por el doctor Sánchez Polo en la actualidad⁴³. El Hospital Roosevelt incursionó en el área de trasplantes más recientemente en el 2008, a través del programa exclusivamente pediátrico en asociación con FUNDANIER (Fundación para el Niño Enfermo Renal), a cargo del doctor Randall Lou Meda; programa que se encuentra vigente hasta el presente⁴³. Con respecto a la legislación existente sobre trasplantes en Guatemala, en septiembre de 1986 el Presidente de la República firmó el acuerdo 740-86 denominado Acuerdo para la Disposición de Órganos y Tejidos Humanos y el 741-86 que se refiere a la Ley de Bancos de Órganos, hasta que el Congreso de la República de Guatemala estableció el Decreto Legislativo 91-96 o Ley de Trasplantes⁴³.

Aunque Guatemala es un país considerado en vías de desarrollo, el trasplante renal ha tenido una evolución satisfactoria, con programas establecidos y en visión de crecimiento como lo muestra el cuadro No. 144. Reportes proporcionados por el servicio de trasplante renal del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, evidencian buenos resultados y favorables para el enfermo renal crónico en Guatemala, así por ejemplo, en el año de 2010 se realizaron 40 trasplantes con supervivencia del paciente de 92% y del injerto 90%, al finalizar el primer año pos-trasplante, teniendo en cuenta que un tercio son de origen cadavérico, resultados

que se han mantenido para el año 2014, con supervivencia del paciente de 96% y del injerto 88%, con una N de 48 pacientes⁴⁵. Otros análisis reportados en este mismo servicio, que en el año 2008-2009, donde se realizaron biopsias en más del 50% de los pacientes trasplantados durante el primer año pos-cirugía, se determinó una incidencia de rechazo agudo de 7% y 18%, respectivamente.

REGISTRO DE TRASPLANTE RENAL EN GUATEMALA

	HASTA 2014	2015	TOTAL
TRASPLANTE RENAL DONANTE VIVO	1194 (88%)	97	1291 (87.5%)
TRASPLANTE RENAL DONANTE CADAVÉRICO	164 (12%)	20	184 (12.5%)
TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO	90	17	107
TRASPLANTE RENAL ADULTO	1268	100	1368
ONG/PRIVADO	217 (16%)	38	255 (17.3%)
PÚBLICO	1141 (84%)	79	1220 (82.7%)
TOTAL	1358	117	1475

Cuadro 1. Cortesía Asociación Guatemalteca de Nefrología (AGN)⁴⁴.

CONCLUSIONES:

El Trasplante Renal es la mejor opción de tratamiento cuando el paciente con enfermedad renal crónica se encuentra en una etapa avanzada. Se ha demostrado mejor supervivencia y calidad de vida, siendo costo-efectiva al compararla con terapias de diálisis. En Guatemala, el Trasplante Renal es una terapia bien establecida, con programas experimentados y en crecimiento.

Bibliografía:

- García García G, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Lancet*. 2012; 3(9820) e36-e38.
- Kidney Transplant Activity in 2012 in 84 Countries. World Health Organisation. <http://issuu.com/o-n.t/docs/2012> ad.
- Ullman E. Experimentelle Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr*. 1902;15:281.
- Hamilton DN, Reid WA. Yu. Voronoy and the first human kid-

ney allograft. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159(3):289-294.

- Guild WR, Harrison JH, Merrill JP, Murray J. Successful homo-transplantations of the kidney in an identical twin. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1955;67:167-173.

- Shrestha B, Haylor J, Raftery A. Historical perspectives in Kidney Transplantation: an updated review. *Progress in Transplantation*. 2015;25:64-69.

- Chapman J. What are the key challenges we face in kidney Transplantation today? *Transplantation Research*. 2013;2(suppl 1):S1-7.

- Simpson A. Organ transplants. Brain stem death. *Nurs Times*. 1987;83(8):41-42.

- Daemen JW, Kootstra G, Wijnen RM, Yin M, Heineman E. Nonheart-beating donors: the Maastricht experience. *Clin Transpl*. 1994:303-316.

- Hashiani AA, Rajacefard a, Hasanzadch J, et al. Ten-Year graft survival of deceased-donor kidney transplantation: a single-center experience. *Ren Fail*. 2010;32(4):440-447.

11. Wolf JS Jr, Tchetchgen MB, Merion RM. Hand-assisted laparoscopic live donor nephrectomy. *Urology*. 1998;52(52):885-887.
12. Renoult E, Hubert J, Ladriere M, et al. Robot-assisted laparoscopic and open live-donor nephrectomy: a comparison of donor morbidity and early renal allograft outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(21):472-477.
13. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation: Initial perfusion and 30 hours' Ice Storage. *Lancet*. 1969;294(7632):1219-1222.
14. Jamart J, Lambotte L. Efficiency and limitation of Euro-Collins solution in kidney preservation. *Journal of Surgical Research*. 1983;3:195-204.
15. Ploeg RJ, van Bockel JH, Langendijk PT, et al. Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicentre Study Group. *Lancet*. 1992;340(8812):129-137.
16. Belzer PO, Ashby BS, Gulyassy PF, Powell M. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney. *N Engl J Med*. 1968; 278(11):608-610.
17. O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg*. 2013;100(8):991-1001.
18. Global Observatory on Donation and Transplantation (<http://www.transplant-observatory.org/Page/home.aspx>)
19. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
20. McDonald S, Excell L, Livingston B:33rd ANZDATA Registry Report 2010. Adelaide: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry;2011:32.
21. Bottomley MJ, Harden PN. Update on the long-term complications of renal transplantation. *British Medical Bulletin*. 2013;106:117-134.
22. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA et al. OPTN/SRTR 2011 annual data report: kidney. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl. 1):11-46.
23. Pilmore H, Dent H, Chang S et al. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89:851-7.
24. Sellarés D, de Freitas G, Mengel M, Reeve J. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12:388-399.
25. Hamburger J. 11 Attempts at renal homotransplant in man after irradiation of the receiver. *Rev Med Chil* 1963;91:446-459.
25. Scharz R, Dameshek W. The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions. *J Clin Invest*. 1960;39:952-958.
27. Calne RY, Alexandre GP, Murray JE. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Ann N Y Acad Sci*. 1962;99:743-761.
28. Zukoski CF, Callaway JM, Rhea WG Jr. Prolonged acceptance of a canine renal allograft achieved with prednisolone. *Transplantation*. 1965;3:380-386.
29. Starzl TE, Marchioro TL, Hutchinson DE, Porter KA, Cerilli GJ, Bretschneider L. The clinical use of antilymphocyte globulin in renal homotransplantation. *Transplantation*. 1967;5(4 suppl):1100-5.
30. Kahan BD. Cyclosporine: the agent and its actions. *Transplant Proc*. 1985;17(4 suppl 1): 5-18.
31. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporina as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*. 2005;331(7520):810.
32. Schaefer SM, Süsal C, Sommerer C, Zeier M, Morath C. Current pharmacotherapeutic options for the prevention of kidney transplant rejection. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(8):1029-1041.
33. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant*. 2004;4:378.
34. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(suppl 3):S1-S168.
35. Pascual J, Srinivas TR, Chadban S, Citterio F, Oppenheimer F, Tedesco H, et al. TRANSFORM: a novel study design to evaluate the effect of everolimus on long term outcomes after kidney transplantation. *Journal of Clin Trials*. 2014;6:45-54.
36. Pilat N, Wekerle T. Transplantation tolerance through mixed chimerism. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(10):594-605.
37. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2005;353(8):770-781.
38. Hacking SA, Kachouie NN, Lee WG, Khademhosseini A. Future approaches to organ regeneration: microscale environments, stem cell engineering, and self-assembly of living tissues. *Stud Health Technol Inform*. 2009;149:214-235.
39. Sociedad latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. 2012. www.slanh.net/wp-content/uploads/2015/09/RLA-DT-WCN-2012.pdf
40. Unidad Nacional de Atención al Enfermo Renal Crónico (UNAERC). www.unaerc.gob.gt/estadisticas/
41. Sánchez V, Lou-Meda, RM, Castillo M, Herrera C, Mollinedo JA. Follow-up study of renal transplant recipients treated at the Guatemala Social Security Hospital. *Transplant Proc*. 2004;36(Suppl 2):S454-S455.
42. Lou-Meda, RM. La nefrología en Guatemala: Una historia vivida. Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Humanidades. 2011:1-110.
43. Asociación Guatemalteca de Nefrología (AGN). www.agn.org.gt
44. Servicio de Trasplante Renal, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.