

Problems related to the use of immunosuppressive drugs in transplant patients

Problemas relacionados con el uso de medicamentos inmunosupresores en pacientes trasplantados

Autores:

Cisneros-Proaño, Dagmar Odalys
Universidad Católica de Cuenca
Egresada de la carrera de Bioquímica y Farmacia, Unidad Académica de Salud y Bienestar
Cuenca– Ecuador



dagmar.cisneros.62@est.ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0007-1948-5799>

Dra. Martínez-León, Maritza del Rosario, Mgt.
Universidad Católica de Cuenca
Docente Bioquímica y farmacia
Cuenca – Ecuador



maritza.martinez@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-1094-5847>

Fechas de recepción: 01-ENE-2024 aceptación: 01-FEB-2024 publicación: 15-MAR-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqriinvestigar.com/>



Resumen

Introducción: Los problemas relacionados con el uso de medicamentos (PRM) inmunosupresores en pacientes trasplantados se relacionan con la necesidad, seguridad y efectividad de los mismos. **Objetivo:** Evaluar mediante una revisión sistemática los PRM relacionados con el uso de medicamentos inmunosupresores en pacientes trasplantados. **Metodología:** Se efectuó una investigación de tipo documental, se realizó una revisión bibliográfica que utilizó el método PRISMA. Se analizaron 100 artículos y por criterios de inclusión y exclusión, se utilizaron nueve para el análisis de los resultados. La recolección de información se realizó mediante la exploración de bases de datos científicas, se consideraron documentos publicados en idioma inglés y español durante el período 2018 - 2023. **Conclusiones:** El manejo inapropiado en las dosis de inmunosupresores produce PRM, generando el desarrollo de reacciones adversas (RAMS). El PRM más frecuente que se evaluó con ayuda del Método Dáder fue el PRM 6, de seguridad cuantitativa, puesto que la dosis es un factor determinante para continuar o suspender la terapia inmunosupresora tradicional. **Resultados:** La terapia de primera línea para trasplante consistió en un inhibidor de calcineurina (tacrolimus), agente citotóxico (micofenolato mofetilo) y corticosteroides. Mientras, los agentes biológicos fueron usados como terapia inmunosupresora de reemplazo o en combinación con los medicamentos convencionales. El PRM más frecuente fue el 6 de seguridad cuantitativa.

Palabras clave: Inmunosupresores; trasplante de órganos; inhibidores de la calcineurina; glucocorticoides

Abstract

Introduction: The problems related to the use of immunosuppressive drugs (DRPs) in transplant patients are associated to the necessity, safety, and effectiveness of the drugs. **Objective:** To evaluate the DRPs related to the use of immunosuppressive drugs in transplant patients through a systematic review. **Methodology:** A documentary research was carried out, and a bibliographic review was conducted using the PRISMA method. One hundred articles were analyzed, and due to inclusion and exclusion criteria, nine were selected for result analysis. Information was collected by exploring scientific databases, and documents published in English and Spanish from 2018 - 2023 were considered. **Conclusion:** Inappropriate management of immunosuppressant doses produces DRP, generating the development of adverse drug reactions (ADRs). The most frequent DRP, evaluated with the help of the Dáder Method, was DRP 6, which is related to quantitative safety since the dose is a determining factor for continuing or discontinuing traditional immunosuppressive therapy. **Results:** First-line therapy for transplantation consisted of a calcineurin inhibitor (tacrolimus), cytotoxic agent (mycophenolate mofetil), and corticosteroids. Meanwhile, biological agents were used as replacement immunosuppressive therapy or in combination with conventional drugs. The most common DRP was quantitative safety 6.

Keywords: Immunosuppressants; organ transplantation; calcineurin inhibitors; glucocorticoids.

Introducción

El trasplante de órganos sólidos, de células madre hematopoyéticas o donación de órganos, consiste en extraer mediante un proceso quirúrgico un tejido o un órgano en buen estado, de una persona conocida como donante, hacia otra persona que se denomina receptor, con el fin de prolongar o salvar su vida (Fernández-Alonso et al., 2020; Ramírez-Coronel et al., 2021).

El principal inconveniente que presenta esta intervención es cuando el sistema inmune del receptor reconoce al injerto como célula extraña y de manera consecuente empieza el proceso de destrucción del injerto que se conoce como rechazo, mismo que puede ser inmediato o mediado por mecanismos humorales (*Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal | Nefrología al día, s. f.*).

El uso de medicamentos inmunosupresores es necesario para bloquear la respuesta inmune y evitar el rechazo al órgano. Se utilizan dos tipos de medicamentos, aquellos que inhiben la proliferación o activación de los linfocitos, como: agentes citotóxicos (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato mofetilo) y glucocorticoides (prednisona, metilprednisolona, dexametasona), o medicamentos que activan células T y B como, inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) o inhibidores de diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) (sirolimus, everolimus) (*Inmunosupresión en el Trasplante Renal | Nefrología al día, s. f.*).

Sin embargo, existen problemas relacionados a la medicación de necesidad, seguridad y efectividad que pueden incluir diversos aspectos, como la administración y prescripción inadecuadas, efectos secundarios, alergias, problemas de tolerancia por parte del paciente, que se presentan de forma inmediata, en el posoperatorio o por el uso de estos a largo plazo (Ferrández et al., 2019).

Es por ello que, la presente investigación tuvo como objetivo, evaluar mediante una revisión sistemática los problemas relacionados con el uso de medicamentos inmunosupresores en pacientes trasplantados.



Materiales y métodos

Se efectuó una investigación de tipo documental, en la cual se realizó una revisión bibliográfica que utilizó el método PRISMA.

La recolección de información se llevó a cabo a través de la exploración de bases de datos que comprenden revistas reconocidas y altamente influyentes, como PubMed, ScieLO, Springer, Medline, Google Académico, Taylor & Francis y la Biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca. También se consideraron documentos publicados en idioma inglés y español durante el período 2018 - 2023.

Criterios de inclusión

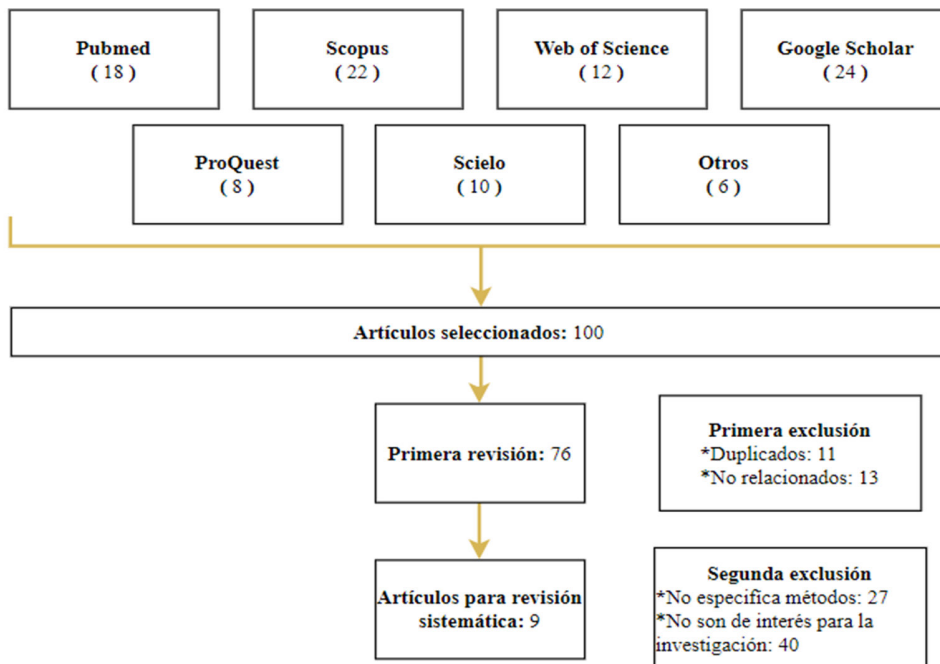
- Estudios de caso, reporte de caso clínico.
- Artículos indexados a revistas científicas.
- Artículos científicos dentro del período establecido.
- Artículos originales nacionales e internacionales.

Criterios de exclusión

- Artículos duplicados.
- Artículos fuera del período establecido.

Tabla 1

Metodología PRISMA, artículos seleccionados para la revisión bibliográfica.



Fuente: Elaboración Propia

Para la búsqueda se utilizó palabras clave como: Inmunosupresores / Reacciones adversas, trasplantes/ Interactions, Immunosuppressant/ Transplant Immunosuppression/ Immunosuppressive drugs/ organ, donation / Método Dáder. Estos parámetros fueron empleados para mejorar la precisión de la búsqueda, permitiendo la asociación de variables con significados similares y, de este modo, evitar confusiones en la exploración de las diversas bases de datos mencionadas anteriormente.

La determinación de problemas relacionados con el uso de medicamentos (PRM) inmunosupresores en pacientes trasplantados, se realizó mediante el Método Dader y su clasificación.

Resultados

En los trasplantes se utilizan diversos medicamentos inmunosupresores, estos se suelen administrar en combinación con el objetivo de maximizar la supresión del sistema inmunitario y reducir el riesgo de rechazo del injerto. Sin embargo, cada paciente puede requerir una combinación específica y dosis ajustada según su situación clínica y el tipo de trasplante.

Los más comunes incluyen:

Tabla 2

Medicamentos inmunosupresores más utilizados.

Órganos	Medicamentos
Hígado	Ciclosporina, tacrolimus, Prednisona, Sirolimus, Everolimus, Azatioprina.
Riñón	Tacrolimus, Ciclosporina, Prednisona, Micofenolato mofetil, Sirolimus.
Córnea	El uso de medicamentos inmunosupresores en el trasplante de córnea es menos común que en otros tipos de trasplantes de órganos, ya que la córnea tiene un bajo nivel de rechazo. Se pueden utilizar corticosteroides tópicos después del trasplante de córnea para reducir la inflamación y prevenir el rechazo del tejido trasplantado. También se pueden utilizar otros medicamentos inmunosupresores, como la ciclosporina tópica, para ayudar a prevenir el rechazo.

Fuente: (Lee et al., 2024)

Un manejo inapropiado de estos medicamentos puede producir el rechazo del injerto aún en dosis bajas, mientras que en dosis altas, puede ocasionar daños en la respuesta inmune del paciente al dejarlo susceptible a infecciones bacterianas (Hasnain et al., 2021).

Por lo tanto, los principales PRM que se presentan son de seguridad y efectividad cuantitativa (PRM 4 y 6), no cuantitativa (PRM 3 y 5), en menor cantidad de necesidad y por el efecto de medicamentos innecesarios (PRM 2) (Orlando et al., s. f.).

Los PRM que se mencionan son presentados en la Tabla 2. de acuerdo a la bibliografía recopilada:

Tabla 3

Tabla resumen de la extracción de datos de los artículos.

Nº	Título	Autor	Año	Resultado	PRM
1	Implementación de un programa de farmacovigilancia activa en la unidad de nefrología del hospital de especialidades Carlos Andrade Marin en pacientes con trasplante renal	Pérez J, Pisquillo J.	2020	En el tratamiento de pacientes con trasplante renal, medicamentos como ciclosporina, everolimus, micofenolato y tacrolimus, han sido reportados con 61,36% de reacciones adversas, entre ellas la falla terapéutica con un 18,18% y el error en la medicación con un total de 4,55%. Ciclosporina se destaca al presentar notificaciones a nivel gastrointestinal, mientras que tacrolimus afecta a más de un sistema u órgano.	PRM 2, PRM 3, PRM 6.
2	Reacciones cutáneas a fármacos inducidos por inmunosupresores en receptores de trasplantes de órganos sólidos.	Miotto I, Souza B, Tying S, de Oliveira, W.R.P.	2020	Las reacciones cutáneas que presentaron 60 pacientes trasplantados de 532 (11,33%), son consecuencia de recibir tratamiento prolongado con inmunosupresores. A su vez, se asocia a la azatioprina con estas reacciones puesto que es mutagénico.	PRM 6
3	Impacto clínico real de interacciones medicamentosas de los fármacos inmunosupresores en pacientes trasplantados	Gago A, Calleja M.	2022	Tacrolimus es el medicamento más prescrito mientras que, ciclosporina se relaciona con un mayor número de interacciones medicamentosas reales. La dosis fue modificada en casi todos los pacientes trasplantados, por lo que, la frecuencia en su prescripción y la politerapia tiene que ser monitoreada para reducir posibles resultados negativos que presentan las interacciones entre medicamentos.	PRM 4, PRM 6

4	Abatacept como inmunosupresión de rescate tras el fracaso del tratamiento con inhibidores de la calcineurina en el trasplante renal	Badell I, Karadkhele G, Vasanth P, Farris A, Robertson J, Larsen C.	2019	Los pacientes trasplantados presentaron una intolerancia frente a los inhibidores de la calcineurina, por lo cual la dosis se redujo e incluso se modificó en su totalidad para el cambio de tratamiento de tacrolimus por abatacept.	PRM 3
5	Ototoxicidad de los fármacos inmunosupresores: Una revisión sistemática.	Franz L, Frosolini A, Parrino D, Lovato A	2022	Los trastornos auditivos que presentaron los pacientes, son dependientes de dosis y duración de la terapia, se asocian al uso de inhibidores de calcineurina. Medicamentos como tacrolimus para trasplante hepático y ciclosporina para trasplante renal se encuentran implicados con mayor frecuencia en manifestaciones ototóxicas.	PRM 4 PRM 6
6	Complicaciones neurológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)	Turón E, Badell I, Trabazo M, Morón G, Coca E, Brió S, Boronat S.	2021	La asociación de medicamentos inmunosupresores y antibióticos que se utilizan como profilaxis de infecciones producen interacciones potencialmente tóxicas. En las tres fases del TPH, se describe neurotoxicidad inducida por los inhibidores de calcineurina y los agentes citotóxicos.	PRM 6

7	Conceptos emergentes en el manejo de neoplasias malignas en trasplante de riñón pacientes	Schreiber B, Abdelrahim M, Abudayyeh A, Murakami N.	2022	Para los receptores de trasplante renal se reduce y modifica la dosis de inhibidores de calcineurina para el cambio de esquema de tratamiento con inhibidores de mTor, debido a que se asocia a estos fármacos con la reducción del desarrollo de cáncer de piel no melanoma. Sin embargo, se evalúa la relación riesgo-beneficio con cautela, ya que pueden provocar efectos adversos que conllevan al rechazo del aloinjerto.	PRM 4
8	Insuficiencia suprarrenal en pacientes con trasplante de riñón durante el tratamiento con prednisolona en dosis bajas: un estudio transversal de casos y controles	Valentin A, Borresen , Rix m, Jensen t, Sørensen S, Ulla Rasmussen U	2019	La exposición a glucocorticoides, como la prednisolona, fue evaluada en dos grupos de reemplazo renal en donde 13 pacientes (43%), aún en dosis bajas el uso de estos medicamentos a largo plazo les generó insuficiencia suprarrenal.	PRM 5
9	Melanoma en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido.	González C, Ferrándiz C, García V	2020	El uso de sirolimus como tratamiento de primera línea se ve limitado por la incidencia de efectos secundarios que presenta, en su mayoría el riesgo cardiovascular y la alta mortalidad que produce este inmunosupresor en dosis altas.	PRM 4, PRM 6

Fuente: Elaboración Propia

Discusión

Los inhibidores de calcineurina (ICN) son los medicamentos inmunosupresores más prescritos como tratamiento de primera línea en trasplantes, el uso a largo plazo de estos produce reacciones adversas (RAMS), lo cual genera problemas de efectividad (PRM 4) y seguridad (PRM 6) cuantitativa (Di Maira et al., 2020).

De acuerdo a Di Maira et. al, la RAM que más presentan los ICN, es la nefrotoxicidad en trasplante de riñón, siendo un factor determinante para la instauración de una terapia de reemplazo pese a que la mortalidad de los pacientes se incrementa. Es por ello que, algunos estudios sugieren que iniciar la terapia inmunosupresora de forma temprana con los ICN en dosis bajas contribuye a mejorar la función renal y reduce de forma significativa el riesgo de toxicidad. Al mismo tiempo que, Voora y Abey describen un metaanálisis donde el uso de Tacrolimus (TAC) se encuentra asociado a una buena tasa de mortalidad para los pacientes trasplantados y de manera consecuente la disminución en el rechazo o pérdida del injerto. Por otro lado, Gago et. al, mencionan que Ciclosporina (Cs) tiene que ser monitoreada en su frecuencia de prescripción y la politerapia que, de acuerdo con Sánchez et. al, presenta un mayor porcentaje de interacciones nefrotóxicas debido a su biodisponibilidad.

Se conoce que el uso de glucocorticoides es esencial como terapia post trasplante, se suelen utilizar dosis altas de metilprednisolona y luego se continúa con una disminución de prednisona al día o en su defecto una retirada de estos medicamentos, no obstante, se debe considerar el riesgo inmunológico del paciente ya que puede presentar problemas de seguridad no cuantitativa (PRM 5), como sugieren Valentin et. al, en un estudio transversal de casos y controles realizado a pacientes con trasplante renal, encuentran una alta prevalencia de insuficiencia suprarrenal pese a que han sido tratados con dosis bajas de prednisolona.

En cuanto a los agentes biológicos Stock et.al, mencionan que el cambio de tratamiento convencional o una combinación entre ICN, micofenolato mofetilo (MMF) y belatacept producen una inmunosupresión suficiente y eficaz para evitar el rechazo en un trasplante multiorgánico de riñón y páncreas, sin embargo este régimen se encuentra en fase



experimental debido a que predispone a los pacientes a un riesgo mayor de infecciones (Stock et al., 2020). Un problema de efectividad no cuantitativa (PRM 3) surge cuando TAC falla en un régimen habitual por lo que abatacept es utilizado como un medicamento de rescate (Badell et al., 2019). Del mismo modo Brian et. al, informan cambios en el régimen convencional en su estudio multicéntrico de fase dos que coloca a Infliximab (IFX) como tratamiento de inducción con el objetivo de mejorar la función del injerto, pero sin disminuir la inmunosupresión, aun así, se registra una grave subinmunosupresión en aquellos pacientes que mantienen IFX para evitar el uso de MMF. De todas maneras se busca prescindir de la terapia inmunosupresora de TAC, MMF y corticosteroides, sin poner en peligro al injerto (Lee et al., 2024).

Por último, Miotto et.al reportan que existen complicaciones dermatológicas que se manifiestan por el uso a largo plazo de medicamentos inmunosupresores, como la azatioprina, debido a la falta de monitorización a los pacientes en la etapa post trasplante (Miotto et al., 2021). En caso de que sea una reacción de hipersensibilidad aparece de inmediato después de la exposición al medicamento, sin embargo el uso de estos a largo plazo promueve la aparición de efectos cutáneos por la toxicidad acumulativa del medicamento produciendo problemas de seguridad cuantitativa (PRM 6) (Miotto et al., 2021; Naldi et al., 2018).

Conclusiones

El tratamiento de primera línea que se utiliza para la mayoría de pacientes trasplantados consiste en tres medicamentos inmunosupresores: TAC, MMF, corticosteroides. Los problemas relacionados al uso de estos medicamentos, supone un reto para mantener la respuesta inmunológica de los pacientes.

El PRM más frecuente fue el de seguridad cuantitativa, donde el paciente usa medicamentos que le producen una RAM, en este caso se habla de dosis altas y bajas, de inducción y mantenimiento en las terapias inmunosupresoras, por lo cual, para la ejecución de esta investigación se utilizó el Método Dáder para detallar la incidencia de los PRM, siendo el número 6 el que predomina, puesto que, el uso a largo plazo de estos medicamentos es necesario para evitar la respuesta inmune y asegurar la prevalencia del injerto, sin embargo,

se tiene que evaluar de forma constante al paciente para conseguir que estos medicamentos sean más seguros y efectivos en cuanto a dosis.

Referencias bibliográficas

- Badell, I. R., Karadkhele, G. M., Vasanth, P., Farris, A. B., III, Robertson, J. M., & Larsen, C. P. (2019). Abatacept as rescue immunosuppression after calcineurin inhibitor treatment failure in renal transplantation. *American Journal of Transplantation*, 19(8), 2342-2349. Scopus. <https://doi.org/10.1111/ajt.15319>
- Di Maira, T., Little, E. C., & Berenguer, M. (2020). Immunosuppression in liver transplant. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 46-47, 101681. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101681>
- Fernández-Alonso, V., Palacios-Ceña, D., Silva-Martín, C., & García-Pozo, A. (2020). Facilitators and Barriers in the Organ Donation Process: A Qualitative Study among Nurse Transplant Coordinators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), Article 21. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217996>
- Ferrández, O., Casañ, B., Grau, S., Louro, J., Salas, E., Castells, X., Sala, M., Ferrández, O., Casañ, B., Grau, S., Louro, J., Salas, E., Castells, X., & Sala, M. (2019). Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos en un hospital de tercer nivel de Barcelona. *Gaceta Sanitaria*, 33(4), 361-368. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.01.002>
- Gago Sánchez, A. I. (2022). *Impacto clínico real de interacciones medicamentosas de los fármacos inmunosupresores en pacientes trasplantados* (p. 1) [Http://purl.org/dc/dcmitype/Text, Universidad de Granada]. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=311013>
- Hasnain, M. A., Mujtaba, S., Javed, I., . M., Shahzad Gul, M., & Ghaffar, A. (2021). Determine the Effect of Immunosuppressant on follicular regulatory T-cells in kidney transplant patients. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 15(10), 2689-2691. <https://doi.org/10.53350/pjmhs2115102689>
- Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal | Nefrología al día.* (s. f.). Recuperado 22 de noviembre de 2023, de <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunobiologia-del-trasplante-estudios-inmunologicos-146>

Inmunosupresión en el Trasplante Renal | Nefrología al día. (s. f.). Recuperado 11 de diciembre de 2023, de <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunosupresion-el-trasplante-renal-602>

Leas, B. F., Uhl, S., Sawinski, D. L., Trofe-Clark, J., Tuteja, S., Kaczmarek, J. L., & Umscheid, C. A. (2016). *Calcineurin Inhibitors for Renal Transplant*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK356377/>

Lee, B. K., Han, H. S., & Adler, J. T. (2024). Minimization of Transplant Immunosuppression: An Elusive Goal. *Transplantation*, 108(1), 18.

<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004737>

Miotto, I. Z., Souza, B. de C. e, Tyring, S. K., & de Oliveira, W. R. P. (2021).

Immunosuppressant-induced cutaneous drug reactions in solid organ transplant recipients. *Transplant Immunology*, 64, 101355.

<https://doi.org/10.1016/j.trim.2020.101355>

Naldi, L., Venturuzzo, A., & Invernizzi, P. (2018). Dermatological Complications After Solid Organ Transplantation. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 54(1), 185-212. Scopus. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8657-9>

Orlando, B., Narlys, P. L., & Enrique, P. T. L. (s. f.). *DISEÑO DE UNA GUÍA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO PARA PACIENTES EN UCI DE LA CLÍNICA IMAT ONCOMEDICA AUNA*.

Ramírez-Coronel, A. A., Martínez-Suárez, P. C., Estrella-González, M. Á., Romero-Sacoto, L. A., Minchala-Urgilés, R. E., Calderón-Guaraca, P. B., Pogyo-Morocho, G. L., Yambay-Bautista, X. R., Ochoa-Yumbra, C. C., González-León, F. M., Godoy-Duran, E. N., Romero-Galabay, I. M., Cordero-Guzmán, S. N., Cordero-Zumba, N. B., Torres-Criollo, L. M., Vázquez-Cardenas, A. L., Yuqui-Lliguisupa, M. A., Del Carmen Coronel, M. F., Lema-Dután, W. Y., & Ramírez-Guamán, A. L. (2021). Knowledge regarding organ donation of university students in catholic university of cuenca: A cross-sectional study. *Revista Latinoamericana de Hipertension*, 15(2), 140-146. Scopus. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5512607>

Sanchez, L., Bacle, A., Lamy, T., & Le Corre, P. (2019). Potential drug–drug interactions and nephrotoxicity in hematopoietic stem cell transplant adult recipients during

- bone marrow transplantation unit stay. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 83(5), 827-835. Scopus. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03791-9>
- Stock, P. G., Mannon, R. B., Armstrong, B., Watson, N., Ikle, D., Robien, M. A., Morrison, Y., Odorico, J., Fridell, J., Mehta, A. K., & Newell, K. A. (2020). Challenges of calcineurin inhibitor withdrawal following combined pancreas and kidney transplantation: Results of a prospective, randomized clinical trial. *American Journal of Transplantation*, 20(6), 1668-1678. <https://doi.org/10.1111/ajt.15817>
- Valentin, A., Borresen, S. W., Rix, M., Elung-Jensen, T., Sørensen, S. S., & Feldt-Rasmussen, U. (2020). Adrenal insufficiency in kidney transplant patients during low-dose prednisolone therapy: A cross-sectional case-control study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(12), 2191-2197. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz180>
- Voora, S., & Adey, D. B. (2019). Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 73(6), 866-879. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.031>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.