

Rechazo en pacientes con trasplante renal

Germán Gamarra, Jaime Gómez

El rechazo es la causa más frecuente de pérdida del trasplante. Con el objeto de describir las características clínicas del rechazo del trasplante renal, se analizan los episodios presentados en 83 trasplantes realizados a 76 pacientes durante un período de 102 meses, en Bucaramanga.

Se efectuaron 54 aloinjertos con donante cadavérico y 29 intrafamiliares. La edad del receptor osciló entre 10 y 60 años (promedio: 34.8 a). El 65.8% de los pacientes fueron de sexo masculino.

Se presentaron 66 episodios de rechazo distribuidos en la siguiente forma: hiperagudo, 1 (1.5%); acelerado, 2 (3.0%); agudo, 53 (80.4%) y crónico, 10 (15.1%).

En 29 pacientes con trasplante intrafamiliar hubo 14 episodios de rechazo, siendo 85.8% de ellos agudos. Se encontró que 44.8% de los trasplantes intrafamiliares presentan algún episodio de rechazo durante su evolución. En 47 pacientes con trasplante cadavérico hubo 54 episodios, de los cuales 78.8% fueron rechazos agudos; 74.1% de trasplantes cadavéricos presentan algún episodio de rechazo durante la evolución.

El rechazo agudo ocurrió dentro de los primeros 30 días del trasplante en 54.7% de los casos. Los hallazgos predominantes en el rechazo agudo fueron: aumento de la creatinina plasmática (96.2%), alteraciones locales del injerto (74.4%), aumento de peso (67.9%), hipertensión arterial (64.1%), dolor (50.9%),

fiebre (35.8%), leucocitosis (34.0%), disminución del volumen urinario (22.6%).

En trasplante intrafamiliar la supervivencia del injerto fue 82.6%, 75.0% y 66.6% y para el paciente 86.9%, 83.3% y 66.6% a uno, dos y cinco años respectivamente. En trasplante cadavérico la supervivencia del injerto fue 63.3%, 54.5% y 37.5% y para el paciente 81.6%, 72.7% y 70% a uno, dos y cinco años.

Se concluye que el mejor conocimiento de las formas de presentación clínica del rechazo, permite hacer un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento.

INTRODUCCION

El trasplante renal es aceptado universalmente como la mejor terapia para el enfermo renal crónico; sin embargo, a pesar de los avances que en las últimas décadas han mejorado ostensiblemente el éxito del trasplante, el rechazo continúa siendo uno de los principales problemas (1, 2).

Son múltiples los factores que han contribuido a mejorar la sobrevivencia del injerto y del paciente; entre los más importantes se mencionan el uso de nuevas drogas inmunosupresoras (3-5), las transfusiones específicas pretrasplante (6, 7), una mayor compatibilidad entre el donante y el receptor (6,8), un seguimiento más organizado del paciente y un óptimo manejo de las múltiples complicaciones postrasplante (9-11).

El rechazo del injerto renal es una respuesta inmunológica compleja del huésped, cuando se expone a antígenos no compatibles del donante (12). Las manifestaciones clínicas pueden variar desde una leve reducción en la función renal hasta una insuficiencia renal aguda oligúrica, hipertensión y coagulación intravascular diseminada. Infecciones graves pueden acompañar o se-

Dr. Germán Gamarra Hernández: Jefe Unidad de Nefrología, Profesor asociado Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga; Dr. Jaime Gómez Correa: Especialista en Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

Solicitud de separatas al Dr. Gamarra.

guir a la terapia antirrechazo, haciendo aún más difícil el manejo del paciente.

En cada caso, el médico debe evaluar y medir el riesgo-beneficio de la terapia, antes de decidir el tratamiento antirrechazo, su duración y elegir la droga.

El órgano trasplantado es rechazado debido a la existencia de mecanismos humorales y celulares de defensa del huésped; dicha respuesta inmune protege normalmente de enfermedades como infección y cáncer, pero debe ser modificada o alterada para evitar el rechazo.

Para entender el mecanismo básico del fenómeno de rechazo, lo podemos dividir en tres estados sucesivos: 1. Reconocimiento por parte de los linfocitos del huésped, específicamente linfocitos T ayudadores, de los antígenos extraños HLA-DR (Clase II) del complejo mayor de histocompatibilidad; estos antígenos son expresados en el tejido del donador. 2. Amplificación de la respuesta inmune con liberación de linfoquinas y factores de crecimiento en presencia del antígeno extraño, que estimulan a los linfocitos B (proliferación y activación) para producir anticuerpos contra determinantes antigénicos del órgano trasplantado. 3. Destrucción del injerto por parte de los anticuerpos y de las células T activadas que desarrollan funciones efectoras o citotóxicas (13).

Teniendo en cuenta criterios clínicos, histopatológicos y la respuesta al tratamiento, el rechazo se ha clasificado en los siguientes tipos (14):

1. Hiperagudo: ocurre unos minutos o pocas horas después del trasplante; la función del injerto cesa y debe ser removido; se presenta en pacientes que tienen anticuerpos citotóxicos preformados contra las células del donante, siendo el órgano blanco el endotelio vascular (15). La interacción antígeno-anticuerpo dentro del capilar glomerular y los vasos renales produce depósito de complemento, infiltración por neutrófilos, agregación plaquetaria y formación de trombos intracapilares. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes que permanecen anúricos después del trasplante, particularmente si la anuria es asociada con coagulación intravascular diseminada (CID).

2. Acelerado: ocurre usualmente desde unos días hasta unas pocas semanas después del trasplante. En la mayoría de los casos el paciente mantiene inicialmente un buen volumen urinario y una función renal normal, pero desarrolla luego falla renal oligúrica.

Se piensa que es debido a anticuerpos contra el injerto, pero no preexistentes, sino formados después de la exposición del receptor a los antígenos del donante. En todas estas condiciones el receptor ha sido sensibilizado previamente a los antígenos Clase I (HLA) similares a los del riñón del donante mediante transfusiones o trasplantes previos; una vez el paciente es sometido a una carga de antígeno, la memoria inmunológica desencadena la síntesis de grandes cantidades de anticuerpos específicos contra el donante, los cuales van a destruir el injerto en forma acelerada (16, 17).

El diagnóstico debe considerarse en pacientes que llegan a ser anúricos después de dos días a seis semanas de función renal normal. Es necesario el diagnóstico histológico para diferenciarlo del rechazo agudo. Se observa obliteración de la luz vascular, mostrando la típica apariencia de bulbo de cebolla; además, hemorragia intersticial masiva secundaria a ruptura de capilares peritubulares, edema intersticial e infiltrado mononuclear, son hallazgos comunes.

3. Agudo: es la forma más común de rechazo; ocurre frecuentemente entre siete y diez días después del trasplante pero puede presentarse en cualquier época, hasta diez y 15 años después. Es mediado por mecanismos de defensa celular por lo cual se denomina rechazo agudo celular. Las manifestaciones clínicas características son malestar, anorexia, artralgias, aumento de peso, edema de miembros inferiores, oliguria e hipertensión; la inflamación del injerto puede producir dolor, aumento de la sensibilidad y consistencia del mismo y ocasionalmente edema unilateral en el lado del riñón trasplantado, secundario a obstrucción linfática; la fiebre puede presentarse haciendo difícil el diagnóstico entre rechazo e infección.

El hallazgo histológico predominante es el infiltrado celular polimórfico compuesto por linfo-

citosis, inmunoblastos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos; puede haber áreas de atrofia tubular. Los glomérulos y vasos son prácticamente normales o presentan alteraciones mínimas.

4. Crónico: la tríada clásica de hipertensión, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal se atribuye frecuentemente a rechazo crónico (18). No se conoce si este deterioro renal resulta de una injuria inmunológica persistente o de causas no inmunológicas como hipertensión o hiperfiltración de nefronas remanentes. Puede ocurrir tan temprano como seis meses después del trasplante y constituye la principal causa de pérdida del injerto en el período tardío postrasplante (después del primer año).

La lesión histológica involucra primordialmente vasos de mediano y gran tamaño, produciendo engrosamiento de la pared con obliteración del lumen vascular y cambios secundarios en el glomérulo, intersticio y túbulo como son esclerosis glomerular, fibrosis intersticial, atrofia y dilatación tubular. El infiltrado celular intersticial es mínimo. Puede observarse también patrón lobular en el glomérulo con engrosamiento y reduplicación de la membrana basal glomerular en forma similar a la glomerulonefritis membranoproliferativa. La patogénesis exacta no se conoce, aunque existe evidencia de que anticuerpos juegan un papel importante en la iniciación y perpetuación del proceso (19).

El conocimiento de los diversos mecanismos fisiopatológicos y las características clínicas de las varias formas de rechazo permitirán su adecuado diagnóstico, clasificación y tratamiento; por este motivo en el presente estudio se describen y analizan las características epidemiológicas y clínicas del rechazo en pacientes trasplantados en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyen los trasplantes renales realizados en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga durante un período de 102 meses, comprendido entre el ocho de julio de 1981 y el siete de enero de 1990.

El programa se comenzó con trasplante renal cadavérico; posteriormente, a partir de noviembre de 1983, se hicieron los primeros trasplantes intrafamiliares.

Para el trasplante cadavérico, en la selección del donante y el receptor se tuvieron en cuenta la compatibilidad de grupo sanguíneo ABO y necesariamente una prueba de linfocitotoxicidad negativa; no se tuvo en cuenta el factor Rh; además, se practicó la identificación de antígenos HLA A, B y DR, pero su incompatibilidad no impide el trasplante. En el trasplante intrafamiliar, además de los anteriores criterios se tuvo en cuenta la histocompatibilidad HLA para seleccionar el mejor donante, buscando que compartiera al menos un haplotipo con el receptor. Dentro de la preparación del receptor se incluyó la administración de al menos tres transfusiones previas en el caso de trasplante cadavérico; en el intrafamiliar se utilizaron las transfusiones específicas del donante, según protocolos descritos por Salvatierra y colaboradores (20); sin embargo, con la introducción de la ciclosporina en el régimen inmunosupresor en nuestros pacientes a partir del año 1986, la práctica de las transfusiones específicas se reservó para aquellos pacientes en los que, por algún motivo, no fuera posible mantener la inmunosupresión con este medicamento.

Todos los pacientes recibieron inmunosupresión con prednisona y azatioprina o ciclofosfamida; desde que se introdujo la ciclosporina en el régimen inmunosupresor los pacientes reciben tratamiento triconjugado con el fin de mantener dosis bajas de los tres medicamentos: prednisona, ciclosporina y azatioprina o ciclofosfamida; durante los tres días siguientes al trasplante y en los episodios de rechazo el paciente recibe bolos de metilprednisolona de 0,5 g diarios; las dosis de los inmunosupresores se ajustan en forma decreciente de acuerdo con la evolución del paciente, para llevarlo a 0.5 mg/kg/día al final del primer mes y 0.2 a 0.3 mg/kg/día de prednisona al final del primer año; para la azatioprina o la ciclofosfamida se mantiene la dosis de 1 a 2 mg/kg/día.

Desde su introducción la ciclosporina se usa simultáneamente con los dos medicamentos an-

tetkores, comenzándola una vez comprobada una buena función del injerto e iniciando a dosis de 6 mg/kg/día hasta llegar en forma decreciente a 3 o 4 mg/kg/día al final del primer año; después de este tiempo, en la mayoría de los casos se suspende.

El trasplante se practicó por vía extraperitoneal, excepto en casos de niños pequeños (menos de 20 kilogramos); las anastomosis se hicieron término-lateral en la arteria y vena ilíaca externa en la mayoría de los casos y el uréter del donante se unió a la vejiga del receptor mediante una ureterorrogocistostomía. Otros aspectos técnicos relacionados con la nefrectomía del donante, la perfusión del injerto, su preservación e implante, lo mismo que la profilaxis con antibióticos, antimicóticos y tuberculostáticos se encuentran detallados en los protocolos diseñados para el programa de trasplante renal (21).

Para análisis estadístico de la información se incluyeron tablas de distribución de frecuencia, medida de tendencia central (mediana, promedios); se utilizaron también algunos métodos de significancia como la prueba de Z y la prueba de Fisher; para los cálculos de supervivencia actuarial se utilizó el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Durante un período de 102 meses (ocho años y medio) se practicaron 83 trasplantes renales a 76 pacientes; 54 (65%) fueron de donante cadavérico; durante este mismo lapso siete pacientes recibieron un segundo trasplante.

En la Figura 1 se aprecia la distribución de trasplantes por año, de acuerdo al tipo de donante.

La edad de los receptores osciló entre 10 y 60 años con un promedio de 3.48; 50 pacientes (65.8%) fueron de sexo masculino (Figura 2).

En la Figura 3 se observa la distribución de los trasplantes renales de acuerdo con el grupo sanguíneo del receptor según la hemoclasificación ABO.

No fue posible determinar el diagnóstico de la enfermedad que llevó a la insuficiencia renal terminal en 42.1% de los pacientes trasplantados; en la Tabla 1, se observa la distribución de los pa-

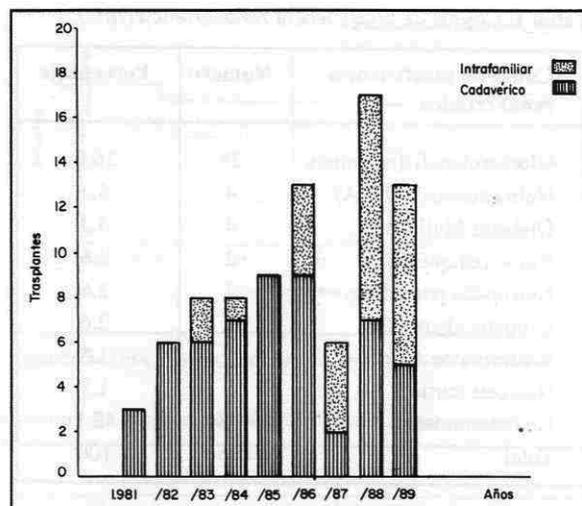


Figura 1. Distribución de trasplantes por año.

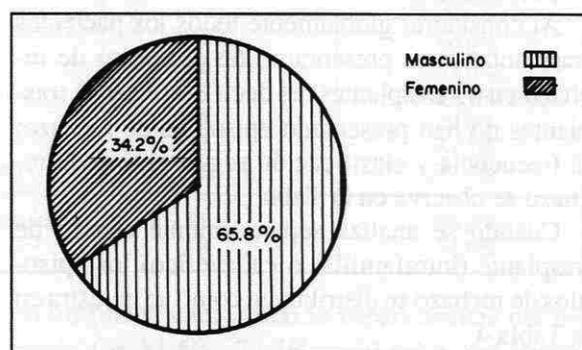


Figura 2. Distribución de pacientes trasplantados por sexo.

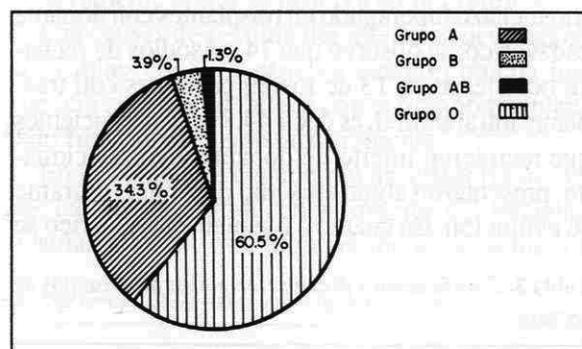


Figura 3. Distribución de pacientes trasplantados por grupo sanguíneo.

cientes trasplantados de acuerdo con la enfermedad renal previa.

En la Tabla 2 se detalla el número de transfusiones específicas y no específicas utilizadas en

Tabla 1. Causas de insuficiencia renal crónica (IRC).

Causa de insuficiencia renal crónica	Número	Porcentaje
Glomerulonefritis crónica	28	36.9
Nefrosclerosis (HTA)	4	5.3
Diabetes Mellitus	4	5.3
Riñon poliquístico	2	2.6
Nefropatía por reflujo	2	2.6
Uropatía obstructiva	2	2.6
Síndrome de Alport	1	1.3
Necrosis cortical	1	1.3
No determinada	32	42.1
Total	76	322

pacientes con trasplante intrafamiliar y cadavérico respectivamente.

Al considerar globalmente todos los pacientes trasplantados se presentaron 66 episodios de rechazo en 51 trasplantes; es decir 32 (38.6%) trasplantes no han presentado episodios de rechazo; la frecuencia y clasificación según el tipo de rechazo se observa en la Tabla 3.

Cuando se analiza separadamente el tipo de trasplante (intrafamiliar o cadavérico) los episodios de rechazo se distribuyen como se muestra en la Tabla 4.

No se presentó rechazo acelerado en los trasplantes con donante intrafamiliar y tampoco ocurrió rechazo hiperagudo en trasplantes con donante cadavérico; se observó que 14 episodios de rechazo ocurrieron en 13 de los 29 pacientes con trasplante intrafamiliar, es decir 44.8% de los pacientes que recibieron injerto de donante vivo relacionado, presentaron algún episodio de rechazo durante su evolución. En cuanto a trasplante cadavérico se

Tabla 3. Clasificación y distribución global de episodios de rechazo.

Tipo de rechazo	Número	Porcentaje
Hiperagudo	1	1.5%
Acelerado	2	3.0%
Agudo	53	80.4%
Crónico	10	15.1%
Total	66	100%

Tabla 2. Uso de transfusiones pretrasplante.

Tipo de transfusión	Número de transfusiones	Número de trasplantes
Específica (Intrafamiliar)	0 1 - 3	7 22
No específica (Cadavérico)	0 1 a 2 × 3	2 5 47

refiere, hubo 52 episodios de rechazo en 40 de los 54 pacientes (14 pacientes no presentaron rechazo); es decir 74.1% de los trasplantes cadavéricos presentaron algún episodio de rechazo durante su evolución.

Para comparar la incidencia de rechazo en trasplante intrafamiliar versus trasplante cadavérico se aplicó la prueba de Z con un resultado de $P < 0.01$ lo cual indica que es estadísticamente significativa, como es lógico, la menor incidencia de rechazo en trasplante con donante vivo relacionado.

A partir del año de 1986 se introdujo la ciclosporina en el régimen inmunosupresor y hasta la fecha, que incluye el presente informe, 21 pacientes han recibido dicho medicamento; de ellos, 13 corresponden a trasplante intrafamiliar y ocho a cadavérico; se observó en este grupo una incidencia de rechazo de 38.5% en los trasplantes intrafamiliares y 50% en los cadavéricos. La prueba de Fisher que se utilizó para valorar significancia fue $P = 0.03$.

El rechazo agudo ocurrió entre cinco días y 40 meses después del trasplante. En la Tabla 5 se incluyen las manifestaciones clínicas y el tiempo de aparición del rechazo agudo.

Tabla 4. Frecuencia y clasificación del rechazo de acuerdo al tipo de trasplante.

Trasplante	Intrafamiliar (n=29)		Cadavérico (n=54)	
	No	%	No	%
Hiperagudo	1	7.1	-	-
Acelerado	-	-	2	3.9
Agudo	12	85.8	41	78.8
Crónico	1	7.1	9	17.3
Total	14	100	52	100

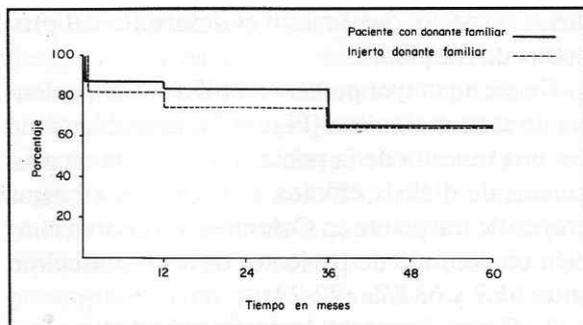


Figura 4. Supervivencia actuarial en trasplante intrafamiliar.

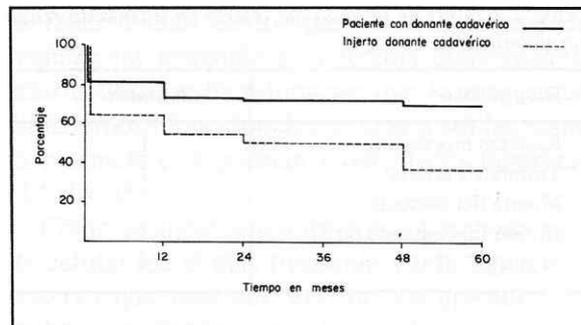


Figura 5. Supervivencia actuarial en trasplante cadavérico.

Tabla 5. Tiempo de presentación, manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio más frecuentes observadas.

NÚMERO DG EPISODIOS	53		
TIEMPO DE PRESENTACIÓN (días postrasplante)	< 30 : 29		54.7%
	30 a 90: 11		20.7%
	>90: 13		24.6%
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	Dolor	27	50.9%
	Fiebre	19	35.9%
	Aumento de peso	36	67.9%
	Disminución volumen orina	12	22.6%
	Hipertensión arterial	34	64.1%
	Alteraciones locales del injerto	41	77.4%
LABORATORIO	Incremento de creatinina plasmática	51	96.2%
	Leucocitosis	18	34.0%

El rechazo crónico se presentó en diez ocasiones, nueve de las cuales correspondieron a pacientes con trasplante cadavérico y uno intrafamiliar; el tiempo del diagnóstico fue de nueve meses postrasplante en promedio; las manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio más frecuentes se presentan en la Tabla 6.

La supervivencia del paciente con trasplante intrafamiliar fue 86.9%, 83.3% y 66.6% y del injerto 82.6%, 75% y 66.6% a 12, 24 y 60 meses respectivamente como se observa en la Figura 4.

En trasplante cadavérico la supervivencia del paciente fue 81.6%, 72,7% y 70.8% y del injerto 63.3%, 54,4% y 37.5% a 12, 24 y 60 meses respectivamente como se observa en la Figura 5.

Las causas de pérdida del injerto se detallan en las Tablas 7 y 8; se observa que con mucha frecuencia el paciente fallece con el órgano trasplantado funcionando satisfactoriamente.

En la Tabla 9 se encuentran descritas las diversas causas que producen la muerte del paciente trasplantado; en esta tabla se incluyen todos los

Tabla 6. Manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio más frecuentes observadas en el rechazo crónico.

NÚMERO DE EPISODIOS	10		
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	Aumento de peso	4	40%
	Disminución del volumen de orina	1	10%
	Hipertensión arterial	9	90%
	Alteraciones locales del injerto	4	40%
	Aumento de creatinina plasmática	10	100%
LABORATORIO	Proteinuria	10	100%

Tabla 7. Causas de pérdida del injerto en trasplante renal intrafamiliar.

Diagnóstico	Número
Rechazo hiperagudo	1
Trombosis arterial	1
Muerte del paciente (Riñon funcionando bien)	3
TOTAL	5

pacientes fallecidos, independientemente del origen cadavérico o intrafamiliar del trasplante.

DISCUSION

El programa de trasplante renal en Bucaramanga se ha desarrollado en una forma lenta pero progresiva; como se observa en la Figura 1 inicialmente se practicaron trasplantes con donante cadavérico y dos años más tarde se inició la práctica con donante vivo relacionado; el 65% de los trasplantes fueron con donante cadavérico aunque la tendencia muestra un aumento progresivo de los trasplantes intrafamiliares que posiblemente, con el tiempo, será similar a otros centros en el país (22-24). A pesar de las campañas para promover la donación de órganos persisten algunas dificultades

Tabla 8. Causas de pérdida del injerto en trasplante renal cadavérico.

Diagnóstico	No.	(%)
Rechazo acelerado (2) Rechazo agudo (1) Estallido renal (asociado a rechazo) (2) Trombosis vascular (asociado a rechazo) (4) Rechazo crónico (7)	16	55.2
Complicaciones post-quirúrgicas	3	10.3
Insuficiencia renal crónica (Diferente a rechazo crónico)	4	13.8
Muerte del paciente (Riñon funcionando bien)	6	13.8
TOTAL	29	100

des al respecto, que limitan el desarrollo del programa de trasplante.

Existe un mayor porcentaje (65.8%) de pacientes de sexo masculino (Figura 2); probablemente sea una muestra de la población atendida en programas de diálisis crónica y trasplante; en otros grupos de trasplante en Colombia se observa también predominio de pacientes de sexo masculino entre 61.7 y 68.8%. (22-24).

La Figura 3 muestra la proporción de trasplantes de acuerdo al grupo sanguíneo ABO; como se puede apreciar esto puede ser un reflejo de la hemoclasificación de nuestra población.

En relación a las causas de insuficiencia renal crónica, a diferencia de otros centros nacionales (21, 25) y de los informes de la literatura, existe un alto porcentaje (42.1%) de causa no determinada; debido al gran número de pacientes que consultan por primera vez con manifestaciones de insuficiencia renal crónica avanzada. Las demás causas son similares a las de otros grupos: glomerulonefritis, nefroesclerosis hipertensiva, diabetes mellitus, riñones poliquísticos, etc. (Tabla 1).

Como se estableció en el protocolo, los pacientes fueron sometidos a transfusiones no específicas en casos de trasplante cadavérico y específicas del donante cuando se trataba de trasplante intrafamiliar (Tabla 2); sin embargo, con el uso de la ciclosporina se suspendió la aplicación sistemática de transfusiones para evitar el significati-

Tabla 9. Causas de muerte en pacientes con trasplante renal.

Causa de muerte	Número	(%)
Sepsis	5	22.7
Uremia	4	18.2
En diálisis	2	9.2
Pancreatitis aguda	2	9.2
Postoperatorio (arritmia)	2	9.2
Neumonía (Neumocystis C)	1	4.5
TCE	1	4.5
Muerte súbita	1	4.5
Edema Pulmonar	1	4.5
ICC (Cardiomiopatía)	1	4.5
Hemorragia digestiva alta	1	4.5
Leucoencefalopatía	1	4.5

vo porcentaje de sensibilización; además, la tendencia actual basada en diversos informes, demuestra que no existen diferencias significativas en el pronóstico de los pacientes tratados con estas dos estrategias (ciclosporina o transfusiones específicas del donante) (26, 27) es decir, la ciclosporina es tan efectiva como las transfusiones específicas previas y además evita el riesgo de presensibilización. En la actualidad se considera que no es necesario que los pacientes reciban transfusiones pretrasplante con el solo propósito de mejorar la supervivencia del injerto, y la tendencia en la era de la ciclosporina y de la eritropoyetina humana recombinante es la de suprimir dicha práctica (28-31); sin embargo, en nuestro medio, no siempre es posible implementar estas nuevas tecnologías, especialmente por razones de índole económica.

En relación con el rechazo se observa en la Tabla 3 que la gran-mayoría (80.4%) de los episodios correspondieron a rechazo agudo; cuando se analizan por separado los trasplantes con donante vivo relacionado y los practicados con donante cadavérico (Tabla 4), la tendencia en cuanto al predominio de rechazo agudo sigue siendo la misma; se considera entonces que el rechazo agudo celular es la forma más común.

El rechazo hiperagudo ocurrió en un solo caso, desafortunadamente de trasplante intrafamiliar y requirió la nefrectomía del injerto en forma temprana; teniendo en cuenta que no existe tratamiento para este problema los esfuerzos deben dirigirse a la prevención; pueden detectarse títulos bajos de anticuerpos contra antígenos HLA del donante en el suero del receptor utilizando técnicas muy sensibles; debe evitarse en lo posible, el trasplante cuando las pruebas de citotoxicidad con linfocitos T sean positivas con sueros recientes o antiguos (12,32,33).

El rechazo acelerado ocurrió en dos pacientes con trasplante renal cadavérico y antes de introducir el uso de la ciclosporina; en ambos casos fue necesario practicar nefrectomía del injerto; sin embargo, el retardo en efectuar dicho procedimiento favoreció la presentación de complicaciones sistémicas que posteriormente contribuyeron

al fallecimiento de los pacientes. Este tipo de rechazo no responde a la terapia convencional antirrechazo; se ha informado que la terapia con anticuerpos monoclonales y otras medidas como la plasmaféresis podrían tener efecto favorable (12,34, 35).

Como se anotó anteriormente, el rechazo agudo celular fue el más frecuente. En la Tabla 5 se observa que más del 50% de los episodios de rechazo agudo ocurrieron durante los primeros 30 días postrasplante; se sabe que esta complicación puede presentarse en cualquier época después de un trasplante exitoso; 24.6% de los rechazos agudos (una cuarta parte) ocurrieron después de los tres meses. Es necesario recordar que el rechazo agudo celular puede presentarse tan temprano como a los cinco días o tan tarde como a los 40 meses después de un trasplante, como ha ocurrido en nuestra casuística.

Definitivamente, el tipo de trasplante (intrafamiliar o cadavérico) y el régimen inmunosupresor (con ciclosporina o sin ciclosporina) modifican en forma significativa la frecuencia de rechazo. Vale la pena destacar que 74.1% de los pacientes con trasplante cadavérico presentaron algún episodio de rechazo durante su evolución, comparado con 44.8% de los trasplantes con donante vivo relacionado, independientemente del régimen inmunosupresor. Cuando se utilizó ciclosporina se observó que la incidencia de rechazo se redujo a 50% y 38% en trasplante cadavérico e intrafamiliar respectivamente; sin embargo, el número de pacientes sometidos a tratamiento con ciclosporina es muy reducido comparado con el grupo que recibió tratamiento convencional.

Las manifestaciones clínicas de rechazo agudo (Tabla 5) especialmente las que se refieren a alteraciones locales como: aumento en la sensibilidad, consistencia y tamaño del injerto ocurrieron en 77.4% de los casos; se encontró aumento de peso en 67.9% y aparición de hipertensión arterial en 64.1% de los pacientes; otras manifestaciones menos frecuentes fueron el dolor, la fiebre y la disminución del volumen urinario. Dentro de las pruebas de laboratorio la elevación de las cifras de creatinina plasmática en el paciente previamente

estable constituye la alteración más sensible en el rechazo, como se evidenció en el presente estudio (Tabla 5); sin embargo, en la actualidad se han desarrollado múltiples pruebas que incluyen estudio del sedimento urinario buscando la presencia de linfocitos, determinación de la fracción excretada de sodio, niveles bgta-2 microglobulina, complemento sérico bajo, células linfoblastoides atípicas en sangre periférica, aumento en los niveles de proteína C reactiva, disminución y retardo en la eliminación de I^{131} en la gamagrafía renal, edema de las pirámides al examen ultrasonográfico, aumento de la resistencia vascular por "sean" de doble flujo, pérdida de la demarcación corticomedular en la resonancia magnética, no visualización de los cálices renales en la urografía excretora y reducción o ausencia del flujo sanguíneo cortical en la arteriografía renal y además un buen número de estudios inmunológicos (36-38). Algunos centros han desarrollado el método de aspiración-biopsia con aguja fina que permite un monitoreo excelente postrasplante y ayuda a detectar y tratar oportunamente episodios de rechazo y toxicidad por ciclosporina aun durante una necrosis tubular (37, 39).

Desde el punto de vista práctico, en un paciente con manifestaciones clínicas sugestivas de rechazo y deterioro de la función renal se recomendaría practicar un renograma isotópico y un ultrasonido, con miras a identificar otras causas de tal deterioro como trombosis arterial, necrosis ureteral, obstrucción del tracto urinario y colecciones líquidas perirrenales (linfocele, hematomas o seromas) que pueden comprimir el riñón o el uréter, antes de iniciar una terapia antirrechazo.

A pesar de ser un procedimiento invasivo, se considera que la biopsia renal es el procedimiento más útil para el diagnóstico del rechazo por su especificidad, rapidez y posibilidad de identificar otras enfermedades parenquimatosas como necrosis tubular, nefritis intersticial, nefrotoxicidad y glomerulopatía *de novo* o recurrente, entre otras (40).

El rechazo agudo celular responde bien a la terapia, siendo la más utilizada, las dosis altas de glucocorticoides bien sea en bolos de metil-pred-

nisolona intravenosa o altas dosis de glucocorticoides por vía oral; las anteriores formas de tratamiento fueron las utilizadas con mayor frecuencia para el rechazo agudo en nuestros pacientes. Algunos centros utilizan irradiación local del injerto. Se considera que si el rechazo no responde con altas dosis de glucocorticoides se deberían utilizar globulina antilinfocítica o anticuerpos monoclonales (OKT3) (41, 42).

Los hallazgos observados en el rechazo crónico (Tabla 6) fueron hipertensión arterial, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal que se diagnosticaron en promedio a los nueve meses postrasplante; sin embargo, puede detectarse en cualquier época posterior al trasplante; el diagnóstico se comprueba con la biopsia renal, aunque en ocasiones puede ser difícil de diferenciar de la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) por lo que se le ha denominado a esta forma "glomerulopatía del trasplante o del injerto". Kirkman y colaboradores informan que el rechazo crónico fue la causa de disfunción renal en 74% de 217 trasplantes que hucionaron más de cinco años (43); otras causas de deterioro de la función renal tardía fueron glomerulonefritis recurrente en 9%, obstrucción ureteral en 6%, estenosis de arteria renal en 5%, infección renal incluyendo pielonefritis y absceso en 3% y rechazo agudo en 2% (43,44).

No existe tratamiento para este tipo de rechazo por lo que su curso es lento y progresivo. En los pacientes en quienes se observa un rápido deterioro de la función renal se deben investigar otras causas como podría ser un rechazo agudo superpuesto sobre un rechazo crónico y en estos casos se podría utilizar la terapia con glucocorticoides (45).

Al analizar la supervivencia actuarial tanto en trasplante intrafamiliar como cadavérico es necesario tener en cuenta el régimen inmunosupresor. Como se anotó anteriormente, hasta la fecha que incluye el presente informe, la mayoría de los pacientes han recibido tratamiento convencional con azatioprina o ciclofosfamida y prednisona; solamente en 21 trasplantes (13 intrafamiliares y ocho cadavéricos) se utilizó la ciclosporina.

Los resultados en cuanto a supervivencia de pacientes e injertos son comparables a los de otros grupos que utilizan regímenes inmunosupresores similares; sin embargo, desde hace varios años la supervivencia para el injerto y el paciente han mejorado ostensiblemente en los diversos centros tanto para trasplante intrafamiliar como para cadavérico, debido a motivos ampliamente discutidos anteriormente y relacionados especialmente con la inmunomodulación del huésped y la inmunosupresión selectiva (46-48).

Es importante destacar que el rechazo en sus diversas formas y en algunas complicaciones asociadas al rechazo como el estallido renal o la trombosis vascular, contribuyeron significativamente a la pérdida del injerto; esta pérdida, con excepción de los siete injertos perdidos por rechazo crónico, ocurrió en forma temprana, es decir dentro de los tres meses siguientes al trasplante y muy seguramente se pueden reducir con inmunosupresión adecuada.

Otras causas que contribuyeron en forma importante a la pérdida del injerto fueron complicaciones diversas como infecciones, hemorragia digestiva, pancreatitis aguda, insuficiencia cardíaca, etc., que produjeron la muerte del paciente, aunque el injerto funcionaba satisfactoriamente.

Las anteriores causas de pérdida del injerto y del paciente, son similares a las informadas anteriormente por nuestro grupo cuando el número de trasplantes practicados era más reducido (49).

La mortalidad global en el periodo de seguimiento de 102 meses es de 25%; como se observa en estos resultados y cuando se analizan otros informes se anota que un buen porcentaje de muertes son atribuibles a complicaciones infecciosas a pesar de los avances logrados en la inmunosupresión (50).

Se conoce ampliamente la nefrotoxicidad por drogas, especialmente por ciclosporina (51); se avanza en forma satisfactoria en el trasplante en pacientes previamente sensibilizados utilizando diversos métodos como intercambio de plasma e inmuoabsorción extracorpórea (31, 52, 53) y se estudian diversos protocolos que incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra recep-

tores de interleukina 2, uso de misoprostol y de anticuerpos monoclonales IgM de rata (Campath-1-M) para prevenir el desarrollo del rechazo agudo (54-56); sin embargo, para obtener éxito a largo plazo en los trasplantes de órganos será necesario profundizar sobre los aspectos relacionados con la tolerancia inmunológica y la adaptación al injerto; existe evidencia clínica y experimental que tanto una expresión antigénica disminuida como una perfusión reducida del injerto pueden proteger contra el proceso destructivo mediado inmunológicamente (57, 58).

Avances recientes con anticuerpos monoclonales anti-CD4 (59) e irradiación total linfoide (60) sugieren que la tolerancia inmunológica será posible. La aplicación de la inmunología celular y la biología molecular al trasplante, muy posiblemente y a corto plazo, podrán hacer realidad el trasplante de órganos libre de rechazo.

En conclusión, son múltiples las expectativas alrededor de los trasplantes de órganos, en especial los relacionados con la prevención o mejor, con la abolición del fenómeno de rechazo; sin embargo, no podemos desconocer los altos costos que dicha tecnología implica; este hecho limitará aún más la práctica de estos procedimientos considerados de nivel avanzado en nuestros países en vías de desarrollo; es necesario continuar trabajando en la implementación de métodos que permitan obtener una mayor cantidad, a la vez que una mejor calidad de vida a nuestros semejantes.

SUMMARY

Rejection is the main cause of lost of allografts in renal transplantation. In order to describe the clinical characteristic of the rejection in patients with renal transplantation we reviewed all episodes that occurred in 83 renal transplants (76 patients) during 102 months, in Bucaramanga (Colombia). There were 54 allografts from cadaver-donor 29 from living-related donor. The mean age of recipients was 34.8 years; 65.8% of them were males. The distribution of 66 episodes of rejection was: hyperacute 1 (1.5%), accelerated 2 (3.0%), acute cellular 53 (80.4%) and chronic 10 (15.1%). There were 14 episodes of rejection

in 29 patients with living-related donor graft, that is 44.8% of transplants from living-related donor had some rejection during their follow up; in 47 patients with transplant from cadaveric-donor there were 54 episodes of rejection; of them 78.8% were acute. Acute cellular rejection was the most frequent type; it occurred within the first month post-transplant in 54.7% of the cases. Clinical features of acute rejection were: serum creatinine increase (96.2%), local alterations of the graft (74.4%) weight gain (67.9%), blood pressure elevation (64.1%), graft pain (50.9%), fever (35.8%), leucocytosis (34.0%) and oliguria (22.6%). Survival of living-related donor transplantation for recipient and graft at 1, 2 and 5 years were 86.9%, 83.3% and 82.6%, 75.0% and 66.6% respectively; for cadaveric donor transplantation patient and graft survival were 81.6%, 72.2%, 70.0% and 63.3%, 54.5% and 37.5% at 1, 2 and 5 years respectively. In conclusion, rejection contributes significantly to determine long term survival of patients in renal transplantation.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Alberto Zárate Martínez, Coordinador de Investigaciones de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander por sus valiosos aportes para el diseño y la metodología del estudio; a las señoras Esperanza Mantilla de Villamizar y Elsa de Gómez por su colaboración en la elaboración del informe final.

REFERENCIAS

1. Sommer BG, Ferguson RM, Najarian JS. Clinical renal transplantation. *Urol Clin North Am* 1983; 149-158.
2. Calne RY. Clinical Transplantation Summary. *Transplant Proc* 1985; 17: 1599-1602.
3. Goldstein G, Schindler J, Tsai H, et al. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplant. *N Engl J Med* 1985; 313: 337-342.
4. Merion RM, White DJG, Thiru S, et al. Cyclosporine: five years experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1984; 310:148-154.
5. Monaco AP, Campion JP, Kapnick SV. Clinical use of antilymphocyte globulin. *Transplant Proc* 1977; 9: 1007.
6. Festenstein H, Sachs JA, Paris AMJ, et al. Influence of HLA matching and blood transfusion on outcome of 502 London transplant group renal graft recipients. *Lancet* 1976; 1: 157.
7. Opelz G, Terasaki PI. Enhancement of kidney graft survival by blood transfusions. *Transplant Proc* 1977; 9: 121.
8. Terasaki P, Takemoto S, Mickey MR. A report on 123 six antigen matched cadaver kidney transplants. *Clin Transplant* 1989; 3: 1.
9. Rao KV, Andrievic JH, Ney AL. The impact of select risk variables on the outcome of renal transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 1991.
10. Rao KV, Anderson RC, O'Brien TJ. Factors contributing to the improvement graft survival in recipients of kidney transplants. *Kidney Int* 1983; 24: 210.
11. Taylor RMR, Ting A, Briggs JD. Renal transplantation in the United Kingdom and Ireland. The Center effect. *Lancet* 1985; 1: 798.
12. Rao KV. Mechanism pathophysiology, diagnosis and management of renal transplant-rejection. *Med Clin North Am* 1990; 74: 1039-1057.
13. Krensky AM, Clayberger C. The molecular basis of renal transplant rejection. *Seminars Nephrol* 1989; 9: 116-119.
14. Rao KV. Status of renal transplantation: a clinical perspective. *Med Clin North Am* 1984; 68: 427-453.
15. Kismeyer-Nielsen F, Olsen S, Peterson VP, et al. Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing humoral antibodies. *Lancet* 1966; 2: 662.
16. Jordan SC, Malekzadeh M, Penish AJ, et al. Accelerated acute rejection of primary renal allograft in pediatric patients. *Transplantation* 1980; 30: 5.
17. Hall BM, Dorsch S, Roser B. The cellular basis of allograft rejection in vivo II: The nature of memory cells mediating a second rejection of heart grafts. *J Exp Med* 1978; 148: 890.
18. Harlan WR, Holden KR, Williams GM, et al. Proteinuria and nephrotic syndrome associated with chronic rejection of kidney transplants. *N Engl J Med* 1967; 277: 769.
19. Pierde JC, Kay S, Lee HM. Donor specific IgG antibody and the chronic rejection of human renal allografts. *Surgery* 1975; 78: 14.
20. Salvatierra O, Vincenti F, Amend W, et al. Deliberate donor specific blood transfusions prior to living related renal transplantation: a new approach. *Ann Surg* 1980; 543-552.
21. Grupo de trasplante renal. Trasplante renal 'cadavérico' en Bucaramanga. Premio Hoy Valenzuela UIS. 1983.
22. Grupo de Trasplantes de la Universidad de Antioquia. Complicaciones quirúrgicas en el trasplante renal. Experiencia en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (1973-90). *Rev Col Cirug* 1990; 5: 7-16.
23. Muñoz JE, Luna RF, Escallón G, Niño A, Londoño P. Trasplante renal en la clínica San Pedro Claver. *Rev Col Cirug* 1990; 5: 31-37.
24. Grupo de Trasplantes del HUV. Trasplante renal: Experiencia en el Hospital Universitario del Valle (HUV). *Rev Col Cirug* 1990; 5: 22-25.
25. Quintero G A, Patiño MO, Gutiérrez L. Trasplante renal: Experiencia en la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Rev Col Cirug* 1990; 5: 26-30.
26. Jayes R, Levey A. Donor specific transfusions or cyclosporine for related donor kidney transplantation. *Kidney int* 1989; 36: 485 - 496.
27. Leivstad T, Albrechsten D, Flatmark A, Tharsby E. Renal transplant from HLA-haploidentical living-related donors: the influence of donor-specific transfusions and different immunosuppressive regimens. *Transplantation* 1986; 42: 35-38.
28. Opelz G. Improved Kidney graft survival in nontransfused recipients. *Transplant Proc* 1987; 19: 149-152.
29. Groth CG. There is no need to give blood transfusions as pretreatment for renal transplantation in the cyclosporin era. *Transplant Proc* 1987; 19: 153-154.
30. Kerman RH, Von Buren CT, Lewis RM, Kahan BD. Successful transplantation of 100 untransfused cyclosporin-treated primary recipients of cadaveric renal allografts. *Transplantation* 1988; 45: 37-40.
31. Taube D. Nephrology forum: Immunoabsorption in the sensitized transplant recipient. *Kidney Int* 1990; 38: 350-358.
32. Williams GM. Clinical course following renal transplantation. In: Morris PJ ed. *Kidney transplantation*. 2nd edition. London: Grunestratton. 1984; 333-354.
33. Cook DJ, Terasaki PI, Iwaki Y, et al. An approach to reducing early kidney transplant failure by flow cytometry crossmatching. *Clin Transplant* 1987; 1: 253.
34. Delaney UB, Campbell WG, Nasr SA, et al. Efficacy of OKT3

- monoclonal antibody therapy in steroid resistant, predominantly vascular acute rejection: a report of 3 cases with morphologic and immunophenotypic evaluation. *Transplantation* 1988; **45**: 743.
35. **Kirubakaran MG, Disney AP, Norman J, et al.** A controlled trial of plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejections. *Transplantation* 1981; **32**: 164.
 36. **Garovoy NR, Gailunas P, Carpenter CB, et al.** Immunologic monitoring of transplant rejection: correlation of in vitro assays with morphologic changes on transplant biopsy. *Nephron* 1976; **22**: 208.
 37. **Hayry P, Von Villebrand E.** Transplant aspiration cytology. *Transplantation* 1984; **38**:7-12.
 38. **Leapman SB, String DM, Alpert S, et al.** Lymphocyte monitoring as a predictor of renal allograft rejection. *Ann Surg* 1977; **186**: 568.
 39. **Hayry PJ.** Nephrology forum: Fine-needle aspiration biopsy in renal transplantation. *Kidney Int* 1989; **36**: 130-141.
 40. **Rao KV.** Urological complications associated with a kidney transplant biopsy: report of 3 cases and review of literature. *J Urol* 1986; 135-768.
 41. **Filo RS, Smith EJ, Leapman SB.** Therapy of acute cadaveric renal allograft rejection with adjunctive antithymocyte globulin. *Transplantation* 1989; **30**:445.
 42. **Thistlethwaite JR, Gaber AO, Haag BW, et al.** OKT3 Treatment of steroid-resistant renal allograft rejection. *Transplantation* 1987; **43**:176.
 43. **Kirkman RL, Strom TB, Weir MR, Tilney NL.** Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation* 1982; **34**:347-351.
 44. **Braun WE.** Nephrology Forum: Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1990; **37**: 1363-1378.
 45. **Rao KV, Rose JK.** Incidence, histological pattern and clinical outcome of rejection episodes occurring in the late post-transplant period. *Transplantation* 1985; **40**: 631.
 46. **Salvatierra O.** Experiences and future considerations with donor specific blood transfusions in living related transplantation. *Am J Kid Dis* 1981; **1**: 119-124.
 47. **European Multicenter Transplant Study Group.** Cyclosporine A as sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors. *Lancet* 1982; **2**: 57-63.
 48. **Salvatierra O, Amend W, Vincenti F, et al.** 1500 renal transplants at one center: evolution of a strategy for optimal success. *Am J Surg* 1981; **142**: 14-20.
 49. **Cala RA, Gamarra G.** Desarrollo del programa de trasplante renal en Bucaramanga. *Rev Col drug* 1986; **1**: 26-32.
 50. **Washer GF, Schroter GPJ, Starzl TE, Weil R.** Causes of death after kidney transplantation. *JAMA* 1983; **250**: 49-50.
 51. **Myers BD.** Nephrology Forum: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1986; **30**:964-974.
 52. **Palmer A, Taube D, Welsch K, et al.** Extracorporeal immunoadsorption of anti-HLA antibodies: preliminary clinical experience. *Transplant Proc* 1987; **19**:3750-3751.
 53. **Palmer A, Taube D, Welsh K, et al.** Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. *Lancet* 1989; **1**:10-12.
 54. **Souillou JP, Cantarovich D, Le Mauff B, et al.** Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin 2 receptor (33B 3-1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1175-1182.
 55. **Moran M, Mozes MF, Maddux MS, et al.** Prevention of acute graft rejection by the prostaglandin E₁ analogue misoprostol in renal transplant recipients treated with cyclosporine and prednisone. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1183-1188.
 56. **Friend PJ, Hale J, Waldman H, et al.** Campath-1 - M prophylactic use after kidney transplantation. *Transplantation* 1989; **48**: 248-253.
 57. **Reed E, Hardy M, Benvenisty A, et al.** Effect of anti-idiotypic antibodies to HLA on graft survival in renal allograft patients. *N Engl J Med* 1987; **316**:1450-1455.
 58. **Koene RAP.** Nephrology Forum: The role of adaptation in allograft acceptance. *Kidney Int* 1989; **35**: 1073-1086.
 59. **Shizuru JA, Gregory AK, Chao TB, et al.** Islet allograft survival after a single course of treatment of recipient with antibody to L3T4. *Science* 1987; **237**:2788-280.
 60. **Strober S.** Natural suppressor cells, neonate tolerance and total lymphoid irradiation: Exploring obscure relationships. *Ann Rev Immunol* 1984; **2**: 219-238.