

11209

2 of 35



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

Fabre

**TRANSPLANTE RENAL: EXPERIENCIA EN EL
HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION
NACIONAL PICACHO PEMEX**

TESIS DE POSTGRADO

Que para Obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

P r e s e n t a:

DR. ANGEL ENRIQUE ESCUDERO FABRE



México, D. F.

1988

VAL. EN TIEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

INTRODUCCION

1. TRANSPLANTE RENAL: IMPORTANCIA, ORIGENES Y PAPEL ACTUAL

1.1 IRCT

1.2 Tratamiento IRCT

1.2.1 Diálisis peritoneal crónica

1.2.2 Hemodiálisis

1.2.3 Trasplante Renal

1.3 Historia del trasplante renal

2. INMUNOBIOLOGIA DEL TRANSPLANTE E HISTOCOMPATIBILIDAD

3. INMUNOSUPRESION E INMUNOMODULACION

3.1 Generalidades; rechazo

3.2 Inmunosupresión; objetivo, tipos:

3.2.1 Irradiación generalizada

3.2.2 Depresión inmune

3.2.3 Antimetabolitos

3.2.4 Esteroides

3.2.5 Globulina antilinfocitaria

3.2.6 Cyclosporina A

3.3 Inmunosupresión, uso clínico

3.3.1 I. convencional

3.3.2 Cyclosporina A, dosis regulares

3.3.3 Triple esquema

3.4 Inmunomodulación

4. ESTADO ACTUAL DEL TRANSPLANTE RENAL

5. TRANSPLANTE RENAL CLINICO, REQUERIMIENTOS Y COMPLICACIONES

5.1 Elaboración de un programa de trasplante renal

5.2 Selección del receptor

5.3 Selección del donador, tipos

5.3.1 Donador vivo. Tipos. Justificación

5.3.2 Donador cadavérico

5.4 Obtención del órgano

5.5 Preservación de órganos

5.6 Colocación del injerto

5.7 Cuidados Postoperatorios

5.8 Complicaciones. Tipos. Frecuencia

5.8.1 Herida (lecho) quirúrgica

5.8.2 Vasculares

5.8.3 Urológicas

5.8.4 Infecciosas

a) Sistémicas

b) Vías urinarias

5.8.5 Tóxicas medicamentosas

a) Inmunosupresión

b) Otras

5.8.6 Generales

5.8.7 Inherentes al T R

6. EXPERIENCIA DE TRANSPLANTE RENAL EN EL HCSCN - PEMEX

6.1 Objetivos

6.2 Material y métodos

6.3 Generalidades

6.4 Antecedentes y evolución terapéutica

6.4.1 Generalidades

6.4.2 Compatibilidad

6.4.3 Tratamiento supresor

6.5 Complicaciones y rechazos

6.6 Resultados actuales

6.1.1 Sobrevidas actuariales

7. CONCLUSIONES

7.1 Generalidades

7.2 Perspectivas ampliadas

7.3 Comparación; experiencias PEMEX vs Literatura

7.4 Importancia de programas de transplante

8. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION:

En los últimos años las perspectivas de vida generales, han incrementado, debido a la mejoría de los sistemas de control de enfermedades, la insistencia en la higiene y prevención de las mismas, así como el progreso en la tecnología para diagnosticar patologías en general y a los avances terapéuticos sobre cada enfermedad en particular.

Muchas enfermedades antes irremediablemente terminales, a corto y mediano plazo, en la actualidad son -- controladas e incluso curadas, gracias a esta maquinaria que es la medicina moderna.

De esta manera entidades clínicas como el cáncer la diabetes y la insuficiencia renal crónica que hace -- medio siglo conducían a sus portadores a una serie de -- largos "Tormentos", y que culminaban en el deceso impostergable de esos pacientes, ahora son curables.

Dentro de este novedoso armamentario terapéutico, se encuentra el transplante de órganos, una alternativa quirúrgica a las enfermedades con insuficiencia orgánica, que en el caso particular del riñón, ha alcanzado -- una consolidación como alternativa de manejo (actual--- mente la más aceptable) para los pacientes con insufi-- ciencia renal crónica terminal.

1. IMPORTANCIA DEL TRANSPLANTE RENAL, ORIGENES Y PAPEL DENTRO DEL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA TERMINAL

1.1 La Insuficiencia Renal Crónica Terminal, es una enfermedad progresiva e irreversible, caracterizada por el deterioro de la función renal a todos sus niveles, con las subsecuentes alteraciones homeostáticas en todo el organismo (líquidos, electrolitos, Eq. Acido-Base, azoados, sistema renina-angiotensina-aldosterona, metabolismo de calcio y fósforo, regulación hormonal de PTH, calcitonina, vitamina D, insulina, prolactina, eritropoyetina, sistema inmune, etc.) (14,39,50)

La frecuencia de esta entidad en algunos reportes, (45), varía de 20 a 80 pacientes por cada millón de habitantes, siendo una enfermedad no exclusiva de algun grupo social étnico o económico particular. Las causas etiológicas son múltiples y variadas (Tabla 1), siendo la más frecuente la glomerulonefritis crónica.

1.2 La terapéutica de la I.R.C.T. es complicada, pues no es una enfermedad curable, controlándose a dos grandes niveles: El sistema de depuración --

ETIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA:

<u>TIPO DE PADECIMIENTO</u>	<u>PORCENTAJE</u>
+ ENFERMEDADES HEREDITARIAS:	
Sx. Alport, Riñones Poliquísticos,	
Enf. Quística medular	9%
+ ENFERMEDADES METABOLICAS:	
DM, Oxalosis, Amiloidosis	17%
+ GLOMERULONEFRITIS:	
1º Membranosa, membranoproliferativa,	
focal, infecciosa, rap. progresiva	
2º LES, Henoch-Sholein, Wegener	24%
+ ENFERMEDAD TUBULO INTERSTICIAL:	
Nefropatía por analgésicos, pielone-	
fritis crónica, reflujo.	12%
+ ENFERMEDAD RENOVASCULAR	
Atheroma, nefrosclerosis	12%
+ OTRAS:	
Litiasis, vejiga neurog, valvas	14%
+ INDETERMINADAS:	12%

FUENTE: Canadian Renal Failure Registry; 1984

TABLA I

renal (filtración y eliminación de sustancias -- tóxicas, resorción y conservación de sustancias necesarias) y el sistema metabólico (Enzimático y Hormonal).

Para suplir la función en el segundo de estos, es necesario la adición de sustratos enzimáticos, vitaminas y hormonas al organismo, provenientes de fuentes naturales o artificiales (50).

En cambio para la depuración renal, fue necesario idear un sistema que supliera la función de filtro del riñón (diálisis), el cual inició su desarrollo a partir de 1920, posteriormente mejorándose, hasta en la actualidad efectuarse de dos maneras diferentes: (18,25,45).

- 1.2.1 Diálisis Peritoneal Crónica: Consiste en la introducción de sustancias Hidroelectrolíticas balanceadas a la cavidad peritoneal, provistas de concentraciones conocidas, para lograr un intercambio intraperitoneal con el espacio extravascular, igualando concentraciones de líquidos y electrolitos y proveyendo así de Iones necesarios al organismo eliminando los innecesarios y otras sustancias tóxicas hidrosolubles (azoados, NH_3 , Bilirrubinas, H_2CO_3 , H_2PO_4 , etc.). El mecanismo se logra con baños de recambio, según los requerimientos del paciente (19).

El problema con este tipo de diálisis, es el costo, la necesidad de manejar una gran cantidad de bolsas de dializado, el requerimiento de un nivel sociocultural adecuado del paciente, y la posibilidad de peritonitis y sepsis intercurrentes.

1.2.2 Hemodiálisis: Quirúrgicamente se realiza la obtención de una vía vascular adecuada para obtención y restitución de sangre. Esta pasa a través de un aparato de ultrafiltrado, el cual mediante diversos mecanismos logra mantener un balance líquido adecuado, corregir alteraciones electrolíticas y remover toxinas excedentes, la sangre -- así tratada, regresa ya depurada hacia el catéter de salida del aparato y es restituida al paciente en estas condiciones.

Los problemas inherentes a este tipo de diálisis son los siguientes:

Se requiere el aparato especial y una persona experta, tanto en su manejo, como en la patología, es necesario (dependiendo del grado de función renal residual) asistir a un mínimo de una sesión semanal, por lo que el paciente se encuentra atado y dependiente completamente de la máquina. Durante las sesiones de hemodiálisis, el paciente es susceptible de ser transfundido, lo que aumenta la posibilidad de transmisión direc-

ta de enfermedades (malaria, SIDA, Hepatitis B y Hepatitis No. A-No B) entre pacientes y al personal que utiliza los equipos y los manipula (jeringas, agujas, líneas de diálisis). El costo por sesión es muy elevado y durante la misma pueden ocurrir descompensaciones hemodinámicas y metabólicas severas (17,45).

A pesar de los inconvenientes de ambos padecimientos; cada uno de ellos sumado a la administración de sustancias requeridas para la homeostasis metabólica, en la actualidad logra mantener vivo el 85% de los pacientes en un año, lo cual comparado con el 30% de sobrevivencia a un año del paciente con IRCT sin tratamiento, representa un avance muy importante.

La otra oportunidad de manejo, contemplada por los médicos desde la medicina Griega, es que al fallar un órgano cualquiera, la función de este, pueda substituirse al implantar un órgano proveniente de otro individuo.

1.2.3 En la actualidad el Transplante de órganos es una alternativa que se ha valorado como la más adecuada para el tratamiento definitivo de la Insuficiencia Orgánica, y en el caso del riñón,

estudios de diversos grupos reportados en la literatura, indican que ambos procedimientos (diálisis y trasplante) no son opuestos sino complementarios puesto que el paciente se mantiene en buenas condiciones con la diálisis hasta conseguir un órgano adecuado para ser transplantado, que el trasplante renal es la mejor alternativa debido a un menor costo a mediano y largo plazo para el paciente (y/o Institución), mejor calidad de vida en cuanto a que el paciente no requiere permanecer en un sólo lugar, ni acudir a diálisis y/o consulta tan frecuentemente, por lo que la reintegración del paciente transplantado a su núcleo familiar y social es más adecuada, pudiendo desarrollar tareas difíciles de efectuar con diálisis (deporte, empleo, viajes, etc.). Además de que disminuye el porcentaje de infección por diálisis (autores sugieren que el porcentaje de AG Hbs positivo después de cuarenta diálisis es de 50% (5,14,19,40).

1.3 HISTORIA:

El Trasplante Renal (TR) inicia a principios de siglo, con los trabajos de Carrel y Guthrie - quienes realizan trasplantes de este órgano en

gatos y perros (12). Posteriormente David Hume en 1953 ayudado por Murray en el Hospital "Peter Bent Brigham" de Boston Mass. prosiguen con estudios experimentales y clínicos hasta realizar el primer trasplante renal exitoso, en gemelos monocigóticos en diciembre de 1954, probando la eficacia de esta posibilidad terapéutica (13). Se continúan los estudios tratando de encontrar un donador a quienes no contaban con un hermano gemelo; al inicio se perdieron todos los injertos a causa de la respuesta inmunológica del receptor, iniciándose así el campo de la inmunología del trasplante y de la Inmunosupresión. Primero se utilizó irradiación total y posteriormente citotóxicos, antimetabolitos y esteroides, tratando de disminuir la alta incidencia de rechazo. Al inicio de la década de los 60's se desarrolla la Azatioprina por Hitchings y Elion (Inglaterra) la cual fué utilizada experimentalmente en perros por el Dr. Calne en la Escuela de Medicina de Harvard (34,36). Goodwin en la "UCLA" descubre la utilidad de los bolos esteroideos para manejar los episodios de rechazo. Starzl descubre a finales de esta década, el uso de la glo-

bulina antilinfocitaria adjunta a la inmunosupresión (37).

A inicios de los años 70's, se descubre simultaneamente (Inglaterra, Suecia y EUA) el sistema de Histocompatibilidad Linfocitario (HLA), y a la par avanzan las técnicas de preservación de órganos diseñando el Dr. Collins (San Francisco, USA) la técnica de perfusión y exanguinación de los órganos con una solución preparada especialmente y utilizada a 4°C (15,21).

En los 80's, la evidente mejoría en cuanto a selección de donadores, preservación de órganos, técnica quirúrgica y métodos de inmunomodulación (efecto de transfusiones sanguíneas) vino a complementarse con la introducción de la Cyclosporina-A (Cy-A) el más potente y selectivo inmunosupresor hasta ahora conocido (en uso clínico), con lo que se ha ampliado en forma significativa el pronóstico de los pacientes con IRTC (32).

2. INMUNOBIOLOGIA DEL TRANSPLANTE E HISTOCOMPATIBILIDAD:

En respuesta a los numerosos rechazos en los transplantes realizados de donadores que no eran gemelos monocigóticos, se insistió en el estudio del comportamiento de los injertos, detectándose así un sistema de proteínas presentes en las membranas celulares, que actuaban como marcadores, y que eran utilizadas por el sistema inmune para distinguir una célula propia de una extraña; si estas no eran reconocidas, se iniciaba una respuesta de destrucción a la célula desconocida. Este grupo proteico (que es múltiple) - fué aislado, y en la actualidad puede ser detectado individualmente (por unidad) con métodos específicos de laboratorio como determinación antigenica, ELISA o Radioinmunoensayo (RIE) (42).

El primer grupo aislado fué el sistema ABO sanguíneo y posteriormente el sistema HLA (Antígenos - Leucocitarios Humanos). Descubriéndose entonces que la compatibilidad Donador-receptor, depende de la igualdad entre los sistemas de HLA de ambos.

Actualmente además de identificarse estas proteínas y su función, se ha logrado incluso identificar el "Locus", genético situado en los brazos cortos -- del cromosoma 6, aislando cada uno de los genes de -

los antígenos del sistema, así como la posición exacta que ocupan. Se sabe entonces que cada Haplótipo (información genética de las proteínas del HLA, localizada en los brazos cortos del cromosoma 6, y que es heredada de uno de los dos padres; cada persona tiene 2 haplotipos), consta de un segmento en el que se encuentran dos clases de genes (I y II), y en ellos la información de cuatro grupos de antígenos principales, cuatro secundarios y dos enzimas. (Dibujo 1). De estos 10 antígenos, actualmente se consideran indispensables para el estudio del paciente por transplantarse y su donador, cuatro; los clase I (antígenos extracelulares) que comprenden A, B y C y los clase II (todos los demás, o Antígeno especiales de los que solo se utiliza D). Los clase I se determinan por determinación antigénica. El antígeno D puede ser estudiado de dos maneras: a) Como un todo, el cual se valora con el cultivo Mixto de Linfocitos (CML), que consiste en poner en contacto en medio de cultivo Linfocitos del donador y receptor y ver si existe disparidad entre ambos, lo que produciría una reproducción exagerada de los mismos (CML Positivo) o ausencia de respuesta (CML Negativo); esta prueba por el tiempo que consume no es susceptible de ser utilizada prospectivamente en donador cadavérico.

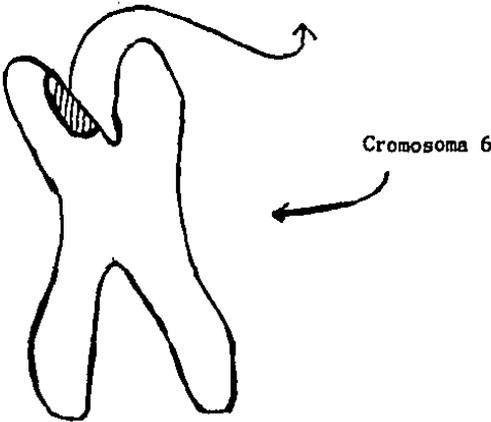
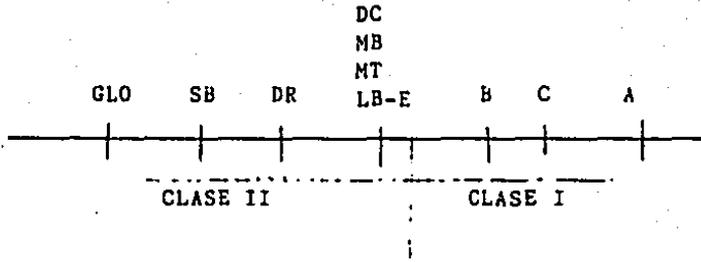


Fig. 1: Configuración de un Haplotipo;
El sistema DR comprende los subgrupos
LB-E, MT, MB y DC.

Fuente: (42)

DIBUJO 1

Recientemente con sistemas de RIE es posible medirlo cuantitativamente (38,42).

En la actualidad aun con el advenimiento de nuevos inmunosupresores, para conocer la igualdad inmunológica entre el donador y el receptor, es necesario realizar la determinación de los dos haplotipos del receptor y de sus posibles donadores, con el objeto de transplantar al más parecido, para obtener así el mayor porcentaje de éxito.

Por último otro estudio indispensable son las --- pruebas Cruzadas Linfocitarias, que miden la presencia o ausencia de anticuerpos preformados específicos a un antígeno determinado del donador, que pueden existir a pesar de la igualdad de haplotipos entre donador y receptor; indican la sensibilización previa a un antígeno determinado y pueden condicionar un rechazo hiperagudo.

3. INMUNOSUPRESION E INMUNOMODULACION:

3.1 GENERALIDADES:

Si el TR basara su éxito en la similitud de Haplotipos, no progresaría como arma terapéutica, pues se limitaría exclusivamente a Gemelos Monocigóticos o a la oportunidad de tener un donador familiar con 2 haplotipos iguales. Por esto se ha incursionado en el campo de la inmunología con el objeto de poder manipular al sistema inmune cuando la diferencia de HLA sea importante. (Uno o cero haplotipos) e incluso cuando no exista ningún antígeno igual, lo que habla de un muy alto riesgo inmunológico (16).

La solución debía lograrse esclareciendo el mecanismo de rechazo, el cual ahora se sabe es mediado por el sistema inmunológico celular (Linfocitos T) el cual activa al sistema humoral, al complemento y al sistema de inmunidad inespecífica, provocando aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis, infartos trombóticos, espasmo vascular y posteriormente citolisis del órgano injertado con el objeto de destruirlo, a este fenómeno se le conoce con el nombre de Rechazo.

Existen tres tipos principales de rechazo:

a) Hiperagudo: caracterizado por la presencia de anticuerpos preformados a los antígenos del donador, los que realizan una destrucción rápida o inmediata del injerto, (minutos u horas) y a las primeras 24 hrs la función del injerto cesa, las pruebas cruzadas (ver arriba) y algunas formas de inmunomodulación son útiles para conocer a los pacientes con sensibilización previa. El rechazo hiperagudo es devastador generalmente debido a su rapidez y severidad, y en la mayor parte de los casos es irreversible y refractario a cualquier tipo de intervención terapéutica. b) Agudo: Ocurre en el 40 a 60 por ciento de los pacientes posterior a transplante de cadáver, y la mayor frecuencia de presentación es durante el primer mes; la aparición antes del quinto día de postoperatorio se denomina rechazo agudo acelerado, y normalmente indica sensibilización inmunológica previa y respuesta anamnésica, el episodio es mediado por reacción celular citotóxica aunque puede ser con colaboración humoral. En ocasiones es difícil distinguirlo de otras complicaciones (nefrototoxicidad por Cy-A o Insuficiencia renal aguda), el rechazo es sucep-

tible de ser manejado y controlado terapéuticamente mediante varias opciones, la más frecuentemente utilizada es en forma de bolos de metilprednisolona (1g), seguida de elevación de las dosis de esteroides orales (reciclado), los cuales posteriormente se disminuyen paulatinamente hasta alcanzar los niveles previos de manutención. Otro tipo de terapia, consiste en la utilización de GAL u OKT-3 (ver abajo). c) Crónico: Ocurre varias semanas o meses posteriores al transplante con deterioro progresivo de la función del injerto acompañado de hipertensión y proteinuria, el mecanismo es por inflamación crónica, fibrosis y alteración vascular con isquemia crónica, su curso es lento e indolente pero irreversible y refractario a la terapia, condicionando una pérdida progresiva e inexorable de la función renal (7,28,39,36,37).

3.2 Inmunosupresión: Esta tiene por objeto controlar e inhibir la respuesta inmunológica y de esta manera impedir el rechazo (1,8,23,32).

3.2.1 Irradiación Generalizada: (radiación ionizante sobre la médula ósea y el tejido linfoide). El objeto era lograr una inmunodepresión general-

zada, el método no obtuvo resultados y actualmente se encuentra en desuso (34).

- 3.2.2 Depresión inmune: Drenaje del conducto Torácico: El cual se aislaba quirúrgicamente y se drenaba, hasta disminuir o anular el número de linfocitos T circulantes (35).

Actualmente la base de la terapia del trasplante es por medio de los siguientes:

- 3.2.3 Antimetabolitos: El más utilizado (Terapia Convencional) es la azatioprina (Inmuran) un derivado de la 6-mercaptopurina, que actúa bloqueando la vía de producción de ribonucleótidos (competitivamente) y así disminuye la producción de ácidos nucleicos (ADN y ARN) de los linfocitos T al parecer primordialmente y estudios recientes apoyan que su blanco preferido son los linfocitos T citotóxicos, aunque su acción no es selectiva produciendo por tanto depresión de la médula ósea; la droga se metaboliza en Hígado y se elimina por riñón; otras complicaciones son hiperuricemia y hepatotoxicidad (14, 19).

- 3.2.4 Esteroides: Penetran a la membrana celular, y en el citoplasma son transportados por proteínas acarreadores hacia el núcleo, integrándose a la

cromatina nuclear para disminuir así la síntesis de ARN y ADN, inhiben de esta manera la producción interleukina-1 de los macrófagos y la interleukina-2 (IL-2) de los linfocitos T citotóxicos, además poseen actividad antiinflamatoria, disminuyendo la acción de los macrófagos. Los dos esteroides más frecuentemente utilizados son la Metilprenisolona (IV) y la prednisona (VO). Su uso es adyuvante para inducción y mantenimiento de inmunosupresión, así como en bolos para manejo de los episodios de rechazo.

3.2.5 Globulina Antilinfocitaria (GAL): Se utiliza desde hace 20 años aproximadamente y se ha ido depurando, recientemente se ha especificado, al poder realizar cultivos celulares híbridos para producción artificial y regulada de proteínas específicas, produciendo en serie, proteínas selectivas que actúan como anticuerpos específicos también, OKT-3, OKT-4, Anti-T12, etc.). De esta manera es posible manipular e inmunomodular a los linfocitos T de una manera selectiva (mediante Opsonización, inhibición o destrucción). Aunque aún con muchos inconvenientes (fiebre, inseguridad, dificultad para conse-

guirlos, precio) son una promesa para el futuro de la inmunosupresión (19,32).

3.2.6 Cyclosporina-A (Cy-A): Derivado de los Hongos *Cylindrocarpum Incidium* y *Trychoderma Polisporum* que inhibe selectivamente la activación -- linfocitaria T a varios niveles: detiene el ciclo celular en fases 0 y 1, inhibiendo así la síntesis de ácidos nucleicos, inhibe a los linfocitos Th (helpers) disminuyendo así la producción de IL-1 y la liberación de IL-2. Su--- prime la activación de los Linfocitos T cito--- tóxicos y la producción de linfocinas, así - como la formación de anticuerpos específicos - antitransplante. Esta droga ha revolucionado al transplante, elevando más de 30% la sobrevida a un año de los injertos en pacientes es de -- moderado y alto riesgo inmunológico. Sus inconvenientes son toxicidad (hígado, sistema ner-- vioso y riñón) hirsutismo, hiperplasia gingi-- val, disponibilidad y precio (1,29,30).

3.3 INMUNOSUPRESION: USO CLINICO:

La inmunosupresión se puede administrar de varias maneras, enfocaremos las utilizadas en nuestro - centro.

3.3.1 Inmunosupresión convencional: Se utilizan azatioprina y esteroides la primera a dosis de 3mg/kg/d para inducción y 1-2mg/kg/d para mantenimiento. Los segundos se administran primero a una dosis de 1g al día del trasplante, y posteriormente se reduce la dosis diariamente a 500, 250mg ulteriormente en forma muy lenta, hasta su dosis de mantenimiento (10 a 20 mg/d) (19).

3.3.2 Cy-A a dosis regulares: Se inicia a base de Cy-A y esteroides con Cy-A a dosis de 16-16 mg/kg/d para inducción y a dosis de 6-8 mg/kg/d para mantenimiento, los esteroides se inician a dosis de 1g, y se descienden en forma diaria, a 500, 250, 200, 160, 100, - 80, 40 y 20mg la cual es su dosis de mantenimiento, como puede verse en este esquema, el descenso esteroideo es rápido (1,22,23).

3.3.3. Triple esquema: Se utilizan dosis bajas de Cy-A, Azatioprina y esteroides, la primera a dosis de inicio de 4-8mg/kg/d y de mantenimiento de 0.5-1mg/kg/d. Los esteroides se utilizan como en b. La ventaja de este último método, es amplia sobre los demás, - al parecer existe un efecto sinérgico de -

los medicamentos y se obtiene una inmunosupresión segura, con menor número de complicaciones tóxicas e idiosincrasias (se incrementa el rango DT/50 vs DL/50), además de disminuir el costo de la inmunosupresión (31,32,48).

3.4 INMUNOMODULACION:

Existen varias entidades en este tópicó, sin embargo la más utilizada es la modulación -- por medio de transfusiones sanguíneas. Estas pueden ser de donador específico en los pacientes con Donador vivo Relacionado, e inespecífico en Donador Cadavérico. Se desconoce exactamente el mecanismo inmunológico de acción, pero se ha certificado en varios grupos su utilidad para mejorar la sobrevida de --- los injertos, en transplantes de donador con moderado y elevado riesgo inmunológico. Se plantean dos posibilidades, la primera es la atenuación de la respuesta inmune del receptor al injerto, tal vez por la producción de células supresoras o anticuerpos anti-idiotípicos. La segunda es que mediante las transfusiones se puede identificar a un grupo de

pacientes, capaces de responder a un estímulo antigénico (respondedores) los cuales representarían al porcentaje de enfermos - (aproximadamente 30%), que perdían el injerto debido a una respuesta inmunológica, no controlable mediante la inmunosupresión convencional, (figura 2).

Es importante remarcar que el consenso general es que entre 3 y 5 transfusiones -- previas al trasplante elevan significativamente la sobrevida del injerto, sin embargo mientras más transfusiones se realizan aumentan también el riesgo de complicaciones - (mayor índice de sensibilización, mayor frecuencia de infecciones), por lo tanto después de 5 transfusiones, la poca eficacia terapéutica no justifica el alto riesgo de complicaciones (esto aún es materia de discusión por diversos autores (6,10,20,33).

TRANSFUSIONES SANGUINEAS Y SOBREVIDA DE INJERTO

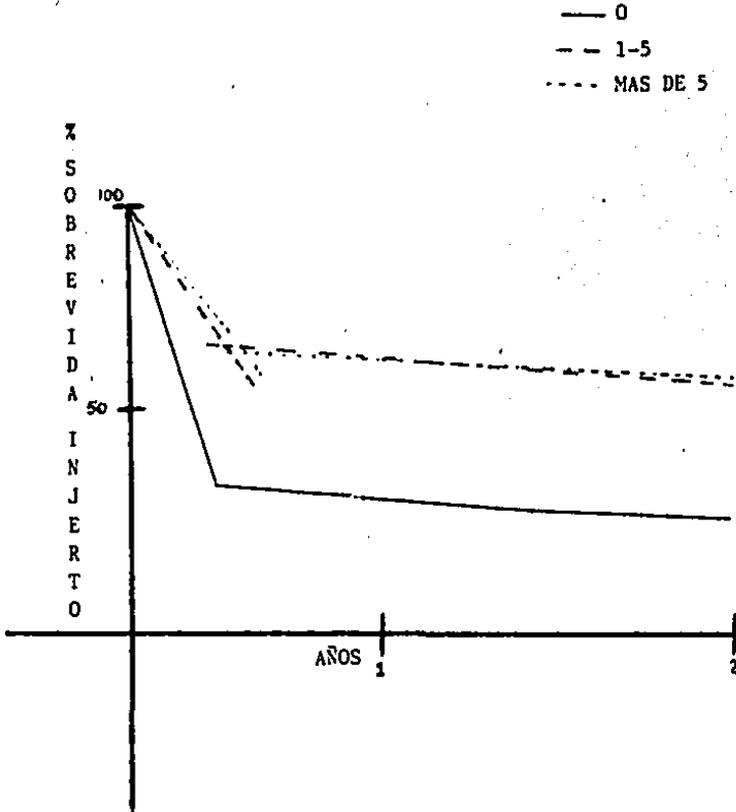


FIGURA 2 (Fuente, 20)

4. ESTADO ACTUAL DEL TRANSPLANTE RENAL:

Tomando en cuenta todo lo anterior, la sobrevida de injertos por grupo de donador con inmunosupresión utilizada a un año en la actualidad es la siguiente: (17,27)

TIPO DE DONADOR	CARACTERISTICAS DE HLA		INMUNOSUPRESION	% SOBREVIDA
	HLA A B	CML (DR)		
DVR	2 haplo=	neg	Aza + PDN	95%
DVR	1 haplo=	neg	Aza + PDN	95%
DVR	1 haplo=	neg	Transf (AZA + PDN)	90%
DVR	1 haplo=	neg	Cy-a+Aza+PDN	95%
DVR	1 haplo=	pos	Aza+PDN	60%
DVR	1 haplo=	pos	Transf (AZA+PDN)	80%
DVR	1 haplo=	pos	Cy-A+Aza+PDN	90%
CAD y/o DVER	4 antig=	2 antig=	Az + PDN	80%
CAD y/o DVER	4 antig=	2 antig=	Cy-a + Aza + PDN	90%
CAD y/o DVER	2 antig=	1 antig=	Aza + PDN	50%
CAD y/o DVER	2 antig=	1 antig=	Cya + Aza + PDN	80%
CAD y/o DVER	0 antig=	0 antig=	Aza + PDN	35%
CAD y/o DVER	0 antig=	0 antig=	Cy-A + Aza + PDN	70%

La sobrevida de pacientes actual en grandes grupos para manejo por medio de diálisis es del 75% a un año aproximadamente y con manejo mediante TR es de

95% a un año; la diferencia es estadísticamente significativa en supervivencia, además la calidad de vida motiva a un gran número de pacientes a preferir el trasplante como opción terapéutica (27).

5. TRANSPLANTE RENAL CLINICO: OBJETIVOS, REQUERIMIENTOS Y COMPLICACIONES:

5.1 Elaboración de un Programa de Transplante:

Para obtener la mejor opción en cuanto a resultados en esta área, es preciso la elaboración de un programa específico adaptado al centro quirúrgico en donde se planea realizar Transplante Renal en serie. Este programa debe contar de personal entrenado en todas las áreas requeridas: (cirujanos, nefrólogos, terapistas, radiólogos, patólogos, enfermería, etc.). Con el objeto de mejorar la precisión del estudio y manejo del paciente transplantado, así como intentar disminuir complicaciones y costos, mediante un protocolo de funciones, de esta manera la eficacia al seleccionar al paciente adecuado, y su donador óptimo, realizar un estudio completo preoperatorio en ambos, un acto quirúrgico sin problema, y un cuidado postoperatorio bien regulado, se culminará en una alta incidencia de éxito, pocas complicaciones y una buena sobrevida tanto de pacientes como de injertos (3).

5.2 Selección del Receptor:

Todo paciente portador de Insuficiencia Renal Crónica Terminal, es susceptible de ser transplan-

tado, en la actualidad la apertura de fuentes de donadores de órganos, así como la ampliación del límite etario, permiten la posibilidad de Transplante a un grupo grande de pacientes que antes se excluían de este método de tratamiento (2).

Así pues las contraindicaciones actuales del transplante son: Presencia de enfermedades neoplásicas. infecciones crónicas terminales o no controlables (SIDA o Infección crónica refractaria a tratamiento, en las vías urinarias), enfermedades no corregibles a pesar del transplante (oxalosis), problemas psiquiátricos o mentales severos (17,18).

Para seleccionar a un paciente como candidato a Transplante Renal, es necesario estudiarlo exhaustivamente mediante un protocolo ya establecido (Tabla 2).

Se deben eliminar focos sépticos y otras complicaciones de cualquier enfermedad sistémica. Si se requiere alguna terapéutica (médica o quirúrgica), esta debe proporcionarse como parte del protocolo, (Nefrectomía por Hipertensión arterial nefrógena, o riñones poliquísticos, corrección quirúrgica de alteraciones urológicas como val-

PROTOCOLO DE ESTUDIO PRETRANSPLANTE

- Historia clínica completa

- Laboratorio rutina: Bh completa, Química sanguínea, Electrolitos séricos, Pruebas funcionales hepáticas, General de Orina, Calcio y fósforo, Grupo Sanguíneo.

- Gabinete Rutina: EKG, Tele de Tórax, Simple de abdomen.

- Laboratorio Especial: Pruebas cruzadas linfocitarias, HLA, CML, VDRL, HIV.

- Gabinete Especial: Urografía excretora, cistografía, gastroscopia.

- Interconsultas: ORL, Cardiología Endocrinología, Urología, Psiquiatría, Trabajo Social, Rehabilitación.

Fuente: HCSCN - PEMEX

vas uretrales, esplenectomía por trombocitopenia, o vagotomía y piloroplastia por enfermedad ácido-péptica).

Una vez seleccionado y estudiado el receptor, está en condiciones óptimas de ser transplantado.

En caso que se utilicen transfusiones pretransplante (ya seleccionado el tipo de donador) se debe valorar el mejor momento para realizarlas.

5.3 Selección del Donador:

A partir del primer Transplante Renal exitoso reportado hace poco mas de 30 años, las fuentes de donación de órganos han aumentado considerablemente, utilizándose clínicamente dos tipos -- principales: a) Donador vivo; el cual puede ser Relacionado (consanguíneo, DVR) y b) Cadáver -- (DC); utilizándose órganos de pacientes con muerte cerebral (ver abajo) (18,21,35,40).

5.3.1. Donador Vivo:

Este tipo de donadores, se justifica en base a tres motivos: 1) El incremento de la sobrevida del injerto, (que excede significativamente a la sobrevida del transplante renal de donador cadavérico), 2) La oportunidad de --

realizar el Transplante renal electivamente, en el momento óptimo, y en las mejores condiciones, sin que el tiempo transcurra entre la toma del injerto y la localización de su probable receptor, lo que condiciona daño progresivo del órgano donante. 3) La falta de órganos cadavéricos para cubrir la demanda de órganos requeridos (ver abajo).

Por otro lado, el riesgo de mortalidad perioperatoria para el donador es menor al 0.1% de posibilidades, con una expectativa de vida a 20 años sin diferencia estadística significativa, comparada con la población normal.

La selección se basa en criterios inaulógicos, emocionales y clínicos, (no siempre el familiar mas compatible, está dispuesto a donar un órgano), la hipertensión arterial y la diabetes, contrindican la donación. Recientemente la sobrevida de 90% de injertos de donadores Monocigóticos, se está alcanzando en donadores no relacionados genéticamente (DVER), gracias a los nuevos métodos de Inmunosupresión, y a combinaciones de antiguos métodos con técnicas novedosas de inmunomodulación (transfusiones sanguíneas).

Por último el donador, además de clínicamente "Sano", debe estar en la mejor disposición emocional, estable, motivado y libre de cualquier tipo de coacción.

Además de realizar los estudios rutinarios y especiales, deben llevarse a cabo, determinaciones de grupo sanguíneo, pruebas cruzadas linfocitarias (PCL), HLA y Cultivo mixto de linfocitos, para determinar las características de Histocompatibilidad entre donador y receptor, y de esta manera seleccionar el esquema inmunosupresor más adecuado (18,19).

5.3.2 Donador Cadáverico:

Para aproximadamente el 70% de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal, no se podrá obtener un donador vivo adecuado, y entonces el recurso es el programa de trasplante renal de donador cadáverico.

Para esto, es necesario obtener los criterios de muerte cerebral ya establecidos (obtención del injerto) y que varían de país a país dependiendo de su código de salud.

En México, la legislación actual, establece los lineamientos particulares en este sen-

tido, en el artículo 318 de la Ley General de Salud.

El receptor se selecciona en base al grupo ABO, pruebas cruzadas linfocitarias negativas y compatibilidad HLA, A, B, y DR. Los órganos son obtenidos y distribuidos en nuestro país por el Programa Nacional de Transplantes (19).

5.4 Dependiendo del tipo de donador, variará la técnica de obtención del órgano. en los donadores vivos, se obtiene mediante una lumbotomía (seleccionando el lado previamente mediante una angiografía preoperatoria, para elegir el riñón mas accesible), se extrae el órgano con una nefrectomía simple y disección de uretero, posteriormente se inicia la perfusión ex-vivo del órgano con la solución preservadora indicada (ver abajo) (4).

5.5 Preservación de órganos:

Este tópico es actualmente otro de los avances en el campo de la transplantología, permitiendo la sobrevivencia de los órganos ex-vivo; durante el tiempo necesario para que estos sean -

trasladados hasta el centro de transplantes donde serán injertados (11,14,15).

En la época actual, las técnicas de preservación de órganos, se basan en la exanguinación y reducción de la temperatura de los injertos, con lo que disminuye el metabolismo basal celular y así los cambios de isquemia, que puedan sufrirse en el intervalo entre la toma del órgano y su implantación, los cuales son reversibles en las primeras etapas, pero irreversibles en las últimas.

La técnica más utilizada es la perfusión simple en solución preparada específicamente para este fin, diseñada por el Dr. Collins (San Francisco, California) que contiene una concentración hidroelectrolítica similar a la concentración extracelular (espacio extracelular) además de estar adicionada de fármacos que contribuyen a optimizar el proceso de reducción térmica y prevención de infecciones. El objetivo es disminuir gradualmente la temperatura (y con ellas todas las funciones celulares), hasta los 4° centígrados, en que se detiene el metabolismo celular. En estas condiciones, el injerto es almacenado en forma estéril, para ser transportado.

En la actualidad el máximo tiempo de preservación orgánica con este método, es de 48 a 72 hrs. Sin embargo, mientras más tiempo pasa posterior a la extracción del riñón donante, el número de glomérulos funcionantes dañados incrementa.

5.6 Colocación del Injerto:

Mediante una incisión de Gibson, (dependiendo el lado seleccionado), se realiza un abordaje extraperitoneal de los vasos iliacos, realizando anastomosis término-terminal o término-lateral, según sea el caso entre la arteria renal y la arteria hipogástrica, o la arteria iliaca externa respectivamente. Y la vena renal con la vena iliaca externa. Se realiza preferentemente una uretero-neocisto anastomosis en la técnica de Politano-Leadbetter, mediante cistostomía superior. Se realiza cistografía, dejando sonda de drenaje urinario trans-uretral y drenaje externo cerrado (succión cerrada). Adyacente al injerto, se cierran planos musculares y piel, extrayendo el drenaje por contraabertura (41,46).

5.7 Cuidados Postoperatorios: (13,18,19)

El paciente es admitido previo al acto de asegu-

rándose estar libre de una infección aguda, se inicia la inmunosupresión el día previo (dependiendo del régimen terapéutico), así como el control de cualquier anomalía clínica y/o metabólica.

En el postoperatorio, el paciente se maneja más apropiadamente en una unidad de trasplantes, o cuidados intensivos, debiéndose controlar horariamente su estado Hemodinámico, hidratación, diuresis, conciencia, y estado general.

Se realizan determinaciones laboratoriales de química sanguínea c/8 hrs. el primer día, y de toda la rutina (figura 3) diariamente.

Se debe además, vigilar estrechamente para valorar la aparición de complicaciones tempranas inherentes al trasplante renal, al acto quirúrgico o al estrés. Se vigilan principalmente datos que sugieren rechazo.

Se manejan conjuntamente los agentes inmunosupresores, con otros fármacos requeridos (hipoglucemiantes, hipotensores, cardiotónicos, ansiolíticos, antiulcerosos, etc.).

Al lograrse una recuperación completa, e integración del injerto, el paciente es egresado

(7 a 10 días) para continuar su control por medio de la consulta externa, la cual se efectúa en citas periódicas, con interrogatorio, exploración física y tomas frecuentes de estudios laboratoriales para valorar función renal.

5.8. Complicaciones:

El Transplante Renal como cualquier método terapéutico empleado, no deja de tener complicaciones y efectos colaterales (20 a 30% reportado en la literatura), a continuación se enumerarán los más frecuentes, mismos que deben preverse y diagnosticarse rápidamente para manejarlos de una manera temprana y satisfactoria:
(4,24,26)

5.8.1 Complicaciones de Herida (Lecho) Quirúrgica:

Seroma, hematoma o absceso de la pared, colecciones perineales (orina, sangre, pus).

5.8.2 Complicaciones Vasculares: (Generalmente defectos de técnica quirúrgica); hemorragia, trombosis, (arterial o venosa) desgarramiento vascular.

5.8.3 Complicaciones Urológicas:

Dehiscencia ureteral, dehiscencia de la cisto-

rrafia, necrosis ureteral, obstrucción ureteral por coágulo, fistula urinaria, estenosis uretero-neocisto anastomosis, reflujo vesico-ureteral, insuficiencia renal aguda.

5.8.4 Complicaciones Infecciosas:

Estas pueden ser de dos tipos: Sistémicas y localizada a las vías urinarias.

a) Sistémicas: Dependiendo del agente infectante pueden ser virales (neumonía, Herpes --- Zoster, Herpes Simplex, Varicela, Citomegalo---virus, Parotiditis, Monocucleosis Infecciosa, Rubeola, SIDA, Parálisis de Bell).

b) Bacterianas: (neumonías, rinofaringitis, abscesos, otitis media, flebitis, fiebre Tifoidea, Septicemia y Choque Séptico. Micóticas (candidiásis diseminada, nocardiosis, aspergilosis, etc.) y Parasitarias (amibiasis, tricomoniasis, Pneumocistosis, etc).

b) Urinarias: Varían dependiendo de la fre---cuencia y del agente causal; en frecuencia, - desde la bacteriuria asintomática, hasta las - infecciones ocasionales, frecuentes y crónicas permanentes de las vías urinarias. En cuanto a los probables agentes, estos pueden ser Flora

colonizadora habitual (E.Coli) o Flora específica del inmunocomprometido (Pseudomona Aureoginosa).

5.8.5 Complicaciones Tóxicas Medicamentosas:

a) Inmunosupresión (ver arriba)

b) Otras: Los estrechos rangos tóxico-terapéuticos, ocasionan un alto índice de complicaciones: Ototoxicidad por aminoglucósidos (empleados frecuentemente para las bacterias comunes en pacientes inmunodeprimidos), convulsiones, diarrea, ansiedad, etc.

5.8.6 Complicaciones Generales Observadas:

Hipertensión arterial de difícil control, y crisis hipertensivas, epilepsia, poliglobulia, hipocalcemia, enfermedad acido-péptica, sangrado de tubo digestivo alto, perforación intestinal espontánea, alteraciones cardiovasculares, hiper e hipoglicemia, diarrea crónica, ansiedad y otros problemas psiquiátricos.

5.8.7 Complicaciones Inherentes al Trasplante Renal:

Rechazo (ver arriba)

6. EXPERIENCIA DE TRANSPLANTE RENAL EN EL HCSCN - PEMEX

6.1 Objetivos:

El fin principal de este manuscrito es reportar y analizar la experiencia del Hospital Central Sur de Concentración Nacional - PEMEX en Transplante Renal.

Se discuten los resultados obtenidos comparándolos con los ya mencionados, que son síntesis de los reportes en la literatura, de países y grupos con amplia experiencia en este campo.

6.2 Material y Métodos:

Se analizaron en forma retrospectiva los primeros 35 casos de Transplante Renal realizados en nuestra Institución, de octubre de 1984 a septiembre de 1987, revisando datos generales (edad, sexo, antecedentes, histocompatibilidad) y especiales, (tipo de donador, sobrevidas de paciente e injerto según donador, inmunosupresión, etc.). Se enfatizó así mismo en la evolución y en la frecuencia y presencia de morbi-mortalidad, y el estado actual de pacientes y órganos transplantados. Realizando por último sobrevidas actuariales para ambos (injertos y pacientes).

La información se procesó en una computadora HP-3000 y los métodos estadísticos utilizados fueron: rango, media, error estándar, desviación estándar, frecuencias generales y especiales, T de Students pareada, y el procedimiento de LEE-DESU para realizar el análisis de supervida actuarial para injertos y pacientes (43,44).

6.3 Generalidades:

Del grupo de 35 pacientes las edades oscilaron en un rango de 14a. como edad mínima a 59 años - como máxima, con una media de 33.2a. (Tabla 3).

El sexo correspondió a 21 hombres y 14 mujeres (Tabla 4),

6.4 Antecedentes, Evolución, Terapéutica.

6.4.1 Generalidades: La patología de base más -- frecuente (Tabla 5) fue la Glomerulo Nefritis Crónica, en el 38.1% de los casos, en nuestro grupo existió una elevada frecuencia de enfermedad poliquística como enfermedad directamente causal de la Insuficiencia Renal Crónica. (11.4%). En casi el 80% de los casos existió alguna enfermedad asociada, siendo la más frecuente la hipertensión arterial sistémica, en el 43% de los -

DISTRIBUCION POR EDADES:

Edad Mínima	14 a.
Edad Máxima	59 a.
Media	32.2 a.

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 3

DISTRIBUCION POR SEXO

Sexo	No.	%
Masculino	21	60%
Femenino	<u>14</u>	<u>40%</u>
	35	100%

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 4

- 43 -
 PATOLOGIA DE BASE

Enfermedad	No. Casos	Porcentaje
Glomerulonefritis crónica	12	34.3 %
Glomerulonefritis extramembranosa	1	2.9 %
Glomerulonefritis rap. progresiva	3	8.6 %
Riñones Poliquisticos -	4	11.4 %
Estenosis Uretral	1	2.9 %
Glomerulonefritis Membranosa	3	8.6 %
Hipoplasia Renal	3	8.6 %
Nefroesclerosis DM	3	5.7 %
Pielonefritis Crónica	3	8.6 %
GNC y Riñón Unico	3	8.6 %

(error ST 0.617)

(desv ST 3.652)

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 5

casos (Tabla 6). Un 28% de los pacientes (Tabla 7) se sometieron a tratamientos -- quirúrgicos protocolizado pretransplante para corregir alguna anomalía requerida, es importante enfatizar que a 5 pacientes (14.3%) se les realizó nefrectomía (unilateral o bilateral) pretransplante, debido a hipertensión de muy difícil control o - infección crónica de vías urinarias altas, refractaria a todo intento terapéutico.

Otro punto de interés es la alta inci--- dencia de enfermedad acidopéptica asociada a la nefropatía (14.5%); que requirió ma--- nejo quirúrgico en el 9% del grupo general de pacientes.

Los tipos de donador utilizado fueron: vivo relacionado en 16 casos, vivo no relacionado genéticamente (DVER) en 6 casos, y cadavérico en el resto de los casos (13) - (Figura 4).

6.4.2 Compatibilidad: La compatibilidad, varió - de moderado a alto riesgo, no existiendo - ningún caso de 2 Haplotipos iguales con CML negativo. El CML fue negativo solo en 3 ca-

ENFERMEDADES ASOCIADAS

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Diabetes Mellitus	1	2.9 %
Hipertensión arterial S	15	42.9 %
Artritis Reumatoide	1	2.9 %
Alt. Urol. Cong.	1	2.9 %
Epilepsia	1	2.9 %
Enf. Acido-péptica	5	14.5 %
Homosexualidad	1	2.9 %
Oligofrenia	1	2.9 %
Ninguna	8	22.9 %

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 6

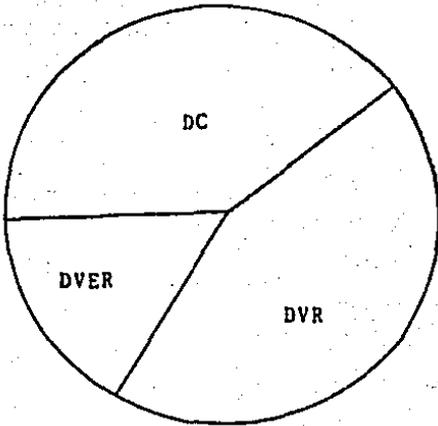
TRATAMIENTO QUIRURGICO PRETRANSPLANTE

CIRUGIA	NO.	PORCENTAJE
Vagotomía-Pilo-Ro- plastía	3	8.6 %
Nefrectomía Bilat.	3	8.6 %
Nefrectomía Unilat.	2	5.7 %
Nefrectomía Riñón Transplantado	1	2.9 %
Sin tratamiento	<u>26</u>	<u>74.1 %</u>
	35	100 %

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 7

TIPO DE DONADOR



DVR= DONADOR VIVO RELACIONADO
DVER= DONADOR VIVO EMOCIONALMENTE
RELACIONADO
DC= DONADOR CADAVERICO

Fuente: HCSCN-PEMEX

FIGURA 4

sos, en los que existía un Haplotipo compartido (Tabla 8).

El resto de los casos de donador vivo relacionado con un Haplotipo igual tuvieron CML positivo, al igual que en los pacientes de donador vivo emocionalmente relacionado; (en dos de estos así como en todos los de donador cadavérico no se realizó cultivo mixto de linfocitos). En los donadores cadavéricos el transplante se basó en las -- pruebas linfocitarias (negativas).

Posterior al transplante, a 18 pacientes se les realizó biopsia (51.4%) (Tabla 9) - siendo el resultado más frecuente fibrosis intersticial (8 casos) (Tabla 10). En este punto es importante comentar que una paciente hasta esos momentos con una función renal adecuada (4 meses posttransplante) se complicó con hematuria y obstrucción urinaria por coágulo, requiriendo exploración quirúrgica del riñón transplantado.

6.4.3 Tratamiento Supresor:

La inmunosupresión utilizada fue: convencional en 4 pacientes de los cuales dos se

COMPATIBILIDAD GENERAL POR GRUPO DE DONADOR

TIPO DONADOR	HLA AB	CMI.	NO. PAC.	PORCENTAJE
DVR	1 Haplotipo	Negativo	3	8.6 %
DVR	1 Haplotipo	Positivo	13	37.1 %
DVER	1 Antígeno	Positivo	1	2.9 %
DVER	0 Antígenos	Positivo	3	8.6 %
DVER	0 Antígenos	No se realizó	2	5.7 %
DC	No se realizó	No se realizó	<u>13</u>	<u>37.1 %</u>
			35	100 %

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 8

BIOPSIAS REALIZADAS POR PACIENTE

NO. BIOPSIA	NO. PACIENTE	PORCENTAJE
UNA	16	45.7 %
DOS	2	5.7 %
NINGUNA	<u>17</u>	<u>48.6 %</u>
	35	100 %

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 9

DIAGNOSTICO PATOLOGICO BIOPSIAS

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Rechazo Agudo	2	5.7 %
Rechazo Crónico	3	8.6 %
Fibrosis Intestinal	8	22.9 %
Isq. Crónica	2	5.7 %
Glomerulopatía	1	2.9 %
Muestra Insuficiente	1	2.9 %
Normal	1	2.9 %
No se realizó	<u>17</u>	<u>48.6 %</u>
	35	100 %

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 10

encuentran vivos y con buena función renal bajo el mismo esquema. Uno sufrió un rechazo irreversible (2 años posttransplante) y murió secundario a complicaciones de su insuficiencia renal, y otro que también rechazó su injerto actualmente se encuentra en hemodiálisis.

Cy-A; A dosis altas. Se inició de esta manera en 17 pacientes, previo a octubre de 1987 fecha desde la cual utilizamos como esquema base el triple esquema convirtiendo a 8 pacientes por toxicidad y a 9 electivamente.

El resto de los pacientes (a partir de octubre de 1987) iniciaron su inmunosupresión con triple esquema, y siguen en ese régimen (Tabla 11).

6.5 Complicaciones y Rechazos.

La mortalidad general en nuestro grupo fue de 6 pacientes, variando el tiempo de aparición entre una semana, y dos años posteriores al transplante (Tabla 12).

Las causas fueron variadas, siendo la más frecuente la sepsis generalizada (Tabla 13).

I N M U N O S U P R E S I O N

ESQUEMA	FRECUENCIA
Convencional (Aza+PDN)	4 pacientes
Cyclosporina A (Dosis altas)	17 pacientes
Triple esquema (Cy-A+Aza+PDN)	14 pacientes

A partir de octubre de 1986, se inició la terapia con triple esquema.

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 11

CAUSA DE MUERTE

ENFERMEDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
IRCT	1	16.6 %
SEPSIS	3	50 %
BRONCOASPIRACION	1	16.6 %
NEUMONIA	<u>1</u>	<u>16.6 %</u>
	6	100 %

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 13

MORTALIDAD

PACIENTES VIVOS	29	82.9 %
PACIENTES MUERTOS	<u>6</u>	<u>7.1 %</u>
	35	100 %

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 12

Las complicaciones fueron diversas, tanto en número de presentación, como en sus formas. Su importancia clínica, varió desde asintomáticas (imperceptibles) hasta muy severas (condicionando la muerte del paciente incluso). Es imposible por tanto obtener una frecuencia general -- real, por grupo total de pacientes; por lo que nos limitaremos a exponer su incidencia, frecuencia de presentación, y a desglosarlas por subgrupos de aparición (Tabla 14). Por grupo individual, las complicaciones presentes fueron:

- a) Vasculares: Un paciente sufrió un desgarró de la vena renal al momento de la cirugía. No hubo otro tipo de complicación presente.
- b) Quirúrgicas: En cuanto a problemas técnicos, el más frecuente fue el abceso de pared, seguido del urinoma (Tabla 15).
- c) Urológicas: En este grupo el problema principal fué la fistula urinaria, seguido de la dehiscencia ureteral (Tabla 16). En 3 casos hubo insuficiencia renal aguda postquirúrgica con recuperación posterior de la función renal.

COMPLICACIONES GENERALES

TIPO	FRECUENCIA	PACIENTES (por grupo de complicación)	
Cirugía	22	8	
Vasculares	1	1	
Urológicas	21	11	
Infecciones Sistémicas	88	29	
Infecciones vías urina- rias	44	15	
Toxicidad:	Cy-A	33	22
	Azatioprina	33	20
	Esteroides	30	17
Transplante	<u>46</u>	21	
	318		

La columna frecuencia específica el número total de complicaciones obtenidas. Cada paciente pudo tener una, dos, todas o ninguna de las complicaciones de cada grupo.

Fuente: HCSCN-PEMEX

COMPLICACIONES DE TECNICA QUIRURGICA

TIPO	FRECUENCIA
Seroma Pared	3
Urinoma	5
Hematoma Pared	4
Absceso Pared	6
Absceso Perirenal	1
Dehiscencia Pared	3
	<hr/>
	22 100 %

Pacientes complicados 8

Pacientes no complicados 27

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 15

COMPLICACIONES UROLOGICAS

TIPO	FRECUENCIA
Dehiscencia Ureteral	5
Necrosis Ureteral	1
Obstrucción Ureteral (Trombo)	3
Estenosis Ureteral	1
Reflujo	1
Fístula	7
I.R.A. (P.O.)	3
	<hr/>
	21 100%

Pacientes Complicados 11

Pacientes no complicados 24

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 16

d) **Complicaciones infecciosas sistémicas:**

Este fué el grupo de más frecuente presentación así como la primera causa de muerte (3 casos). Las entidades principales son:

- **Virales (50%);** Herpes Simplex en 11 casos, Varicela-Zoster en 10 casos.
- **Bacterianas (25%);** neumonía y sepsis en 6 casos cada una.
- **Micóticas (15%);** su representante principal fue la candidiasis (12 casos), existieron agentes micóticos raros (nocardia) que incluso causaron la muerte de una paciente.
- **Parasitosis:** La presentación de estas fue a cargo principalmente de la entamoeba histolytica con una frecuencia similar a la de la población general (7 casos) (Tablas 17, 18 y 19).

Debemos enfatizar la presencia de antígeno HIV positivo en 2 casos (descubierto en ambos, posterior al transplante), uno de ellos cuenta con claros antecedentes de homosexualidad, a partir de estos hallazgos se realiza determinación rutinaria pretransplante de antígeno HIV.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS SISTEMICAS (GENERALES)

TIPO	FRECUENCIA
H. Simplex	11
C. Albicans (oral)	10
Amibiasis	7
Varicela	10
Sepsis Bacteriana	6
Neumonía bacteriana	6
Neumonía viral	5
Rinofaringitis	4
Salmonelosis	4
	<hr/>
	63 100 %

Complicaciones sistémicas más frecuentes.

Pacientes complicados 29

Pacientes no complicados 6

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 17

COMPLICACIONES INFECCIOSAS SISTEMICAS (VIRALES)

TIPO	FRECUENCIA
Neumonía Viral	5
Herpes Zoster	6
Varicela-Zoster	10
Herpes Simplex	11
Parálisis de Bell	1
HIV	2
Orquitis	3
Parotiditis	2
Rubeola	2
CMV	2
	<hr/>
	44 100%

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 18

COMPLICACIONES INFECCIOSAS SISTEMICAS
(BACTERIANAS, MICOTICAS, PARASITARIAS)

TIPO	FRECUENCIA	
Bacterianas:		
Sepsis	6	
Neumonía	6	
Otitis Media	1	
Rinofaringitis	4	
Flebitis	<u>1</u>	
	18	100 %
Micóticas:		
Sepsis	3	
Candidiasis oral	10	
Candidiasis Sist.	2	
Nocardiosis	<u>1</u>	
	16	100 %
Parasitarias:		
Amibiasis	7	
Tricomoniasis	<u>1</u>	
	8	100 %

Fuente: HCSCN-PEMEX

e) **Complicaciones infecciosas en vías.**

Urinarias: Casi la mitad de los pacientes tuvieron este tipo de complicaciones, siendo la más frecuente las infecciones por agentes patológicos comunes. Y posteriormente la bacteriuria asintomática (Tabla 20)

f) **Complicaciones por toxicidad:** Todas las drogas utilizadas tuvieron alto índice de complicaciones (50% de los pacientes), por grupos - las principales fueron: (Tabla 21)

- Cy-A: Hiperplasia Gingival en 17 casos.

- AZA: Leucopenia en 12 casos (aunque 11 pacientes también presentaron Hiperuricemia).

- Esteroides: La más frecuente Hirsutismo en 11 pacientes, seguida de acné en 9.

g) **Complicaciones inherentes al trasplante renal:**

Este grupo de complicaciones no tienen causa etiológica aparente, pero aparecieron posteriores al trasplante. La más común fue la hipertensión arterial sistémica en 10 casos. Seguida de crisis hipertensivas (5 casos) y de hiperglicemia (Tabla 22).

INFECCIONES UROLOGICAS

TIPO	FRECUENCIA
Bacteriuria Asintomática	12
Inf. V. Urinarias (común)	16
I.V.Vs. (P. Aureoginosa)	5
Candidiasis	<u>6</u>
	39 100 %
Pacientes Complicados	15
Pacientes No Complicados	20

Fuente: HCSCN-PENEX

TABLA 20

COMPLICACIONES TOXICAS

TIPO	FRECUENCIA	
Cy-A: Nefrotoxicidad	5	
Neurotoxicidad	6	
Hepatotoxicidad	5	
Hiperp. Gingival	17	
	<u>33</u>	100 %
Aza: Leucopenia	12	
Hiperuricemia	11	
	<u>23</u>	100 %
Est: Obesidad	3	
Cushing	5	
Acné	9	
Hirsutismo	11	
Diab. Esteroides	2	
	<u>30</u>	100 %

Pacientes Complicados 18

Pacientes No Complicados 17

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 21

COMPLICACIONES INHERENTES AL TRANSPLANTE RENAL

TIPO	FRECUENCIA
Hipertensión Arterial	10
Crisis Hipertensivas	9
Crisis Convulsivas	3
Hiperglicemia	5
Poliglobulia	3
Ansiedad	3
Alt. Psiquiátricas	3
Enf. Acido-péptica (STDA)	4
Sordera	2
Diarrea	2
Ed. Pulmonar	1
Alt. Cardiacas	1
	<hr/>
	46 100 %

Pacientes Complicados 21

Pacientes No Complicados 14

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 22

De todo el grupo, 6 pacientes requirieron reintervención quirúrgica, realizándose en ellos 18 intervenciones, (variando de una a seis), con un promedio de 3 por paciente. La causa más frecuente fué; fistula urinaria en 5 casos, seguida de trombosis uretral (Tabla 23).

La reintervención quirúrgica más común fué el reimplante ureteral en 6 casos y después el drenaje de colecciones perirenales en cuatro (Tabla 24).

Durante el seguimiento de los 35 pacientes, se presentaron 19 rechazos (en 16 de los pacientes, 45%); cuatro fueron agudos acelerados, once agudos, y un crónico. De todos estos, el 75% fueron reversibles (ver arriba) y sólo se perdieron cuatro injertos por rechazo (25%, tabla 25).

Nuestra sobrevida general para pacientes a un año (acumulada), es del 92%; a 2 años, del 86%, y a 3 años del 83%.

La sobrevida general para injertos (acumulada); del 89% a un año, 83% a dos años, 78% a 3 años.

CAUSA DE REINTERVENCIÓN

TIPO	FRECUENCIA
Fistula Urinaria	5
Colección Perirenal	2
Obst. Ureteral (Trombo)	3
S.T.D.A.	1
Dehiscencia Pared	2
	<hr/>
	13 100 %

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 23

REINTERVENCION QUIRURGICA

TIPO	FRECUENCIA
Drenaje colección Perirenal	4
Drenaje colección Abdominal	1
Vago - Píloro	1
Gastrectomía total	1
Nefrectomía (riñón T.R.)	1
Reimplante Ureteral	6
Injerto Piel	1
Gastrostomía	1
Nefrostomía	<u>2</u>
	18 100 %

Fuente: HCSCN-PEMEX

TABLA 24

RECHAZO: NUMERO, TIPO

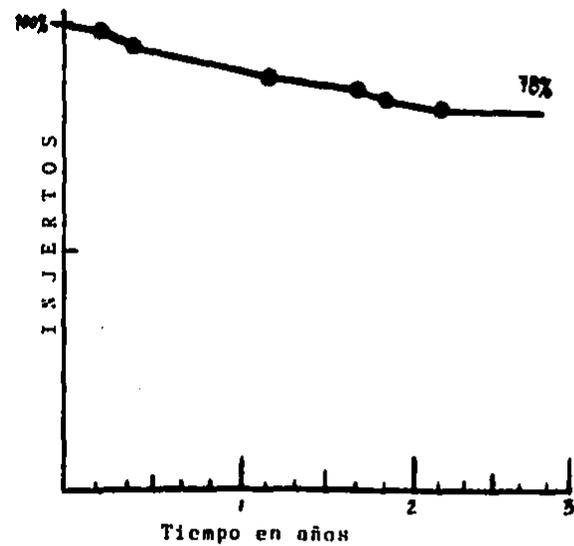
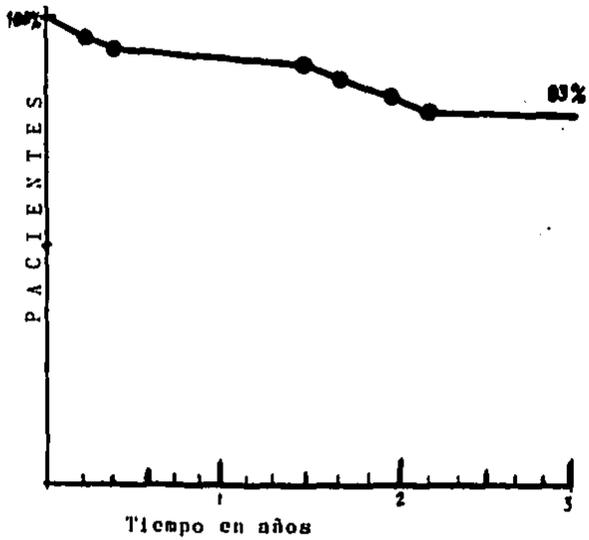
a) Número	Pacientes	
Uno	13	
Dos	<u>3</u>	
	16	45 %
Ninguno	19	55 %
	<u>35</u>	<u>100 %</u>
b) Diagnóstico	Frecuencia	
Agudo acelerado	4	
Agudo	11	
Crónico	1	
c) Estado Actual		
Reversibles	12	75 %
Irreversibles	<u>4</u>	<u>25 %</u>
	16	100 %

Fuente: HCSCN-PENEX

TABLA 25

Las sobrevividas actuariales y por grupo de pacientes, se observan en las tablas siguientes, (26,27,28 y 29). Y el estado actual de pacientes e injertos (octubre 1987) en la tabla 30.

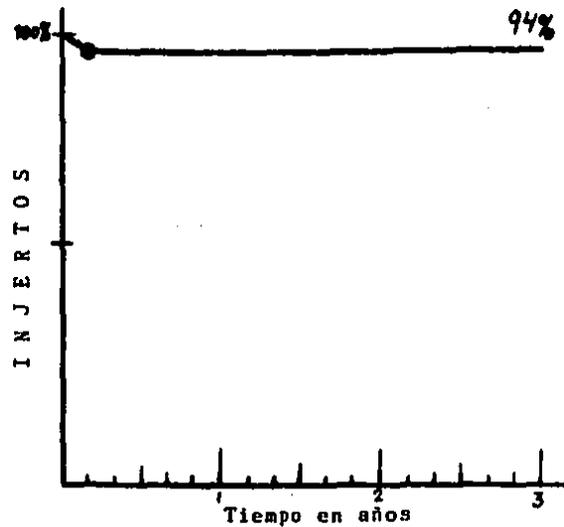
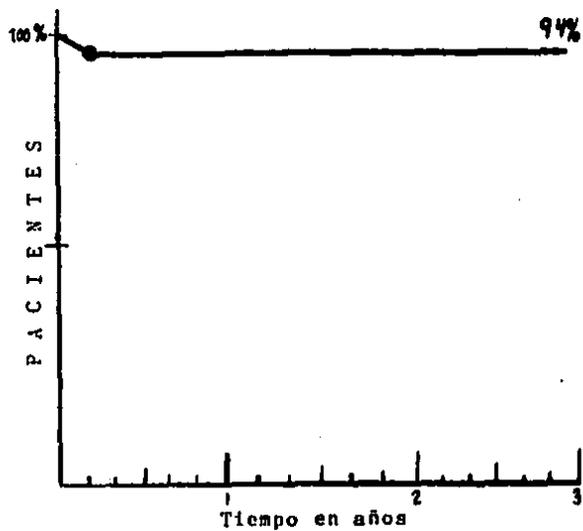
TABLA GENERAL DE SOBREVIVENCIA ACTUARIAL



Fuente: HCSCN- PEMEX

TABLA 26

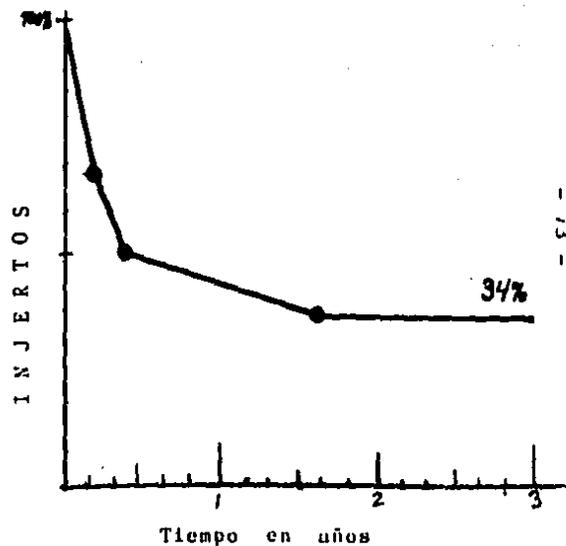
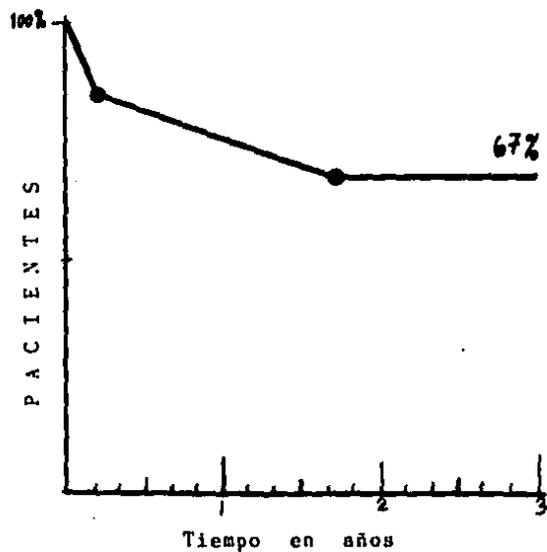
SOBREVIDA ACTUARIAL : Donador Vivo Relacionado



Fuente: HCSCN - PMEX

TABLA 27

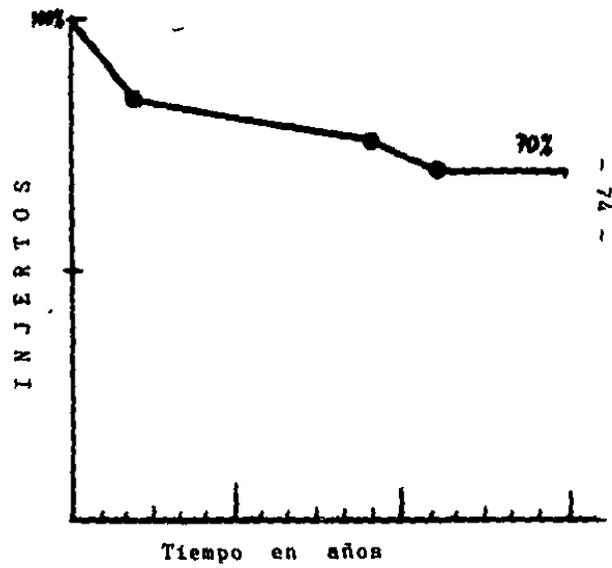
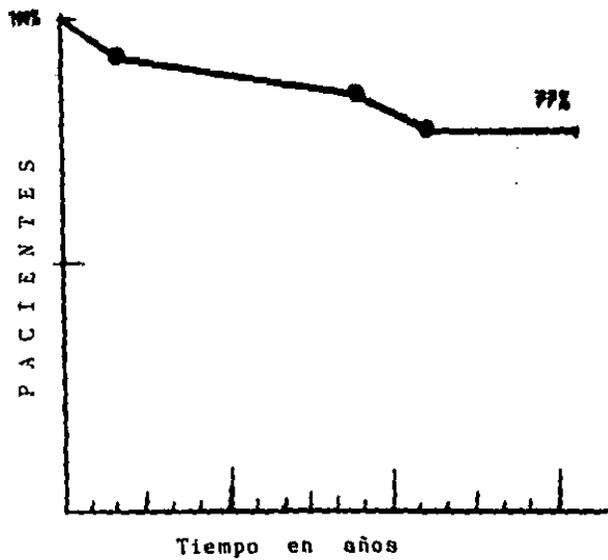
TABLA DE SOBREVIDA ACTUARIAL: Donador Vivo
Emocionalmente Relacionado



Fuente: HCSCN - PENEX

TABLA 28

TABLA DE SOBREVIDA ACTUARIAL : Donador Cadavérico



Fuente: HCSCN - PEMEX

TABLA 29

SOBREVIDA ACTUAL; PACIENTES/INJERTOS

T. Donador	Estado Actual		
	vivo T.R.	vivo Diálisis	muerto
D V R 16	15 (94%)	---	1
D V E R 6	2 (34%)	2	2
D C 13	9 (70%)	1	3

Fuente : HCSCN - PEMEX

TABLA 30

- 75 -

7. CONCLUSIONES

Acorde con la experiencia y resultados obtenidos por diversos grupos (incluyendo el nuestro), dedicados al Transplante Renal; podemos concluir lo siguiente:

7.1 Conclusión, Generalidades.

"El Transplante Renal es la mejor alternativa terapéutica para la Insuficiencia Renal Crónica Terminal", justificándose esta premisa de varias maneras; se ha comprobado que la supervivencia a un año (y acumulativamente, año tras año posterior) para pacientes manejados con transplante renal, efectuando una comparación (mismo tiempo de seguimiento) con pacientes tratados con Hemodiálisis, es significativamente mayor (en grupos generales, y especiales por tipo de donador) (27).

Por otro lado la morbilidad también es menor en los manejados con transplante renal (estadísticamente significativo) (19,27). Además el transplante renal es un método más económico a mediano y largo plazo que la diálisis. (en cualquiera de sus formas).

Se sabe, por otro lado, que la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica, presentan una real y conciente aceptación del trasplante renal, como su mejor alternativa de manejo. (Tengan o no donador).

Así pues, proponemos al trasplante renal como la mejor alternativa de tratamiento de los pacientes portadores de Insuficiencia Renal --- Crónica, debido a su baja morbi-mortalidad, y a un costo-beneficio más adecuado, comparado con otros métodos terapéuticos

7.2 Ampliación de perspectivas para el T.R.

Otro punto de interés a favor del trasplante renal, es que a partir del incremento en su uso, se han descubierto nuevas técnicas de preservación de órganos, así como nuevos agentes inmunosupresores, los cuales, han logrado aumentar notablemente la sobrevida de los injertos de moderado y alto riesgo inmune, a niveles similares de los de muy bajo riesgo inmunológico (gemelos) y aunque esta proporción aún no es alcanzada en su totalidad, como ya se analizó, la sobrevida de un injerto cadavérico con terapia convencional comparada cuando se utiliza Cyclosporina A,

se eleva casi al doble (de 35% a 70% en un año), lo que abre unas oportunidades excelentes de sobrevivida para pacientes sin donadores relacionados y/o con un riesgo inmunológico muy elevado.

La Cylosporina A, es una droga aún en experimentación y sin resultados a largo plazo y aunque no es la panacea en cuanto a inmunosupresión se refiere, si representa el inicio de la transplantaología moderna ya que es un medicamento precursor de nuevas drogas (aún en experimentación laboratorial) más potentes terapéuticamente, más selectivas y menos tóxicas, como el FK-506 (47,49).

Además como se ha recalcado en diversas ocasiones a lo largo de este manuscrito al alargar la sobrevivida en injertos de alto riesgo inmunológico, abre la oportunidad a donadores antes no contemplados como es el caso de los esposos (DVER) y en un futuro se podría llegar a considerar al XENOINJERTO como la primera posibilidad de donación en pacientes carentes de donadores relacionados, emocionalmente relacionados, ó fuentes cadávericas, e incluso, como única posibilidad de donación.

7.3 Experiencia HCSCN - PENEX

Analizando nuestros resultados, observamos que son muy similares a lo reportado en grupos grandes de transplante, puesto que nuestras sobrevivencias de pacientes y de injertos (a tres años) por grupos de donadores son adecuadas, así también - nuestras complicaciones están acordes con las - complicaciones obtenidas en otros grupos, publicadas en la literatura (25-35%) (19).

Todo esto nos motiva a seguir trabajando con ahínco en este campo.

7.4 Elaboración de Programas adecuado.

Es importante tomar conciencia que para el éxito de esta empresa, es indispensable la elaboración de programas de transplante en cada centro hospitalario donde se utilice esta terapéutica; que deben estar integrados por un excelente equipo humano a todos niveles (cirujanos, nefrólogos, patólogos, radiólogos, terapeutas, enfermeras, laboratoristas, etc.), infraestructura (quirófanos, salas de diálisis, laboratorio, gabinete) y el concepto de trabajo en equipo sin el cual los transplantes están condenados al fracaso.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Además de integrarse individualmente, (por centro hospitalario), se requiere un programa general a nivel país, para cubrir la falta de órganos que es la dificultad más grande para los pacientes, y que en ciertos países la anarquía, desorganización y desconocimiento hacen que -- órganos útiles se "desperdicien" por una falta de intereses del gremio médico y paramédico.

En nuestro país es necesario concientizar a la población de los beneficios de donar (y recibir) un órgano para poder así llenar la demanda (creciente cada vez más) de los mismos.

8. BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Diliz PH, Escudero FA Alvarez AL y Col:
Ciclosporina y Transplante Renal; Experiencia de 3 años. Abst. Memorias XXXVI Reunión anual IMIN 1987.
- 2.- Escudero F A, Diliz PH, Alvarez A L y Col
Transplante Renal en receptores mayores de 50 años. Abst. Memorias XXXVI Reunión Anual IMIN 1987
- 3.- Diliz P H y Col: Programa Nacional de Transplantes. Abst. Memorias XXXVI Reunión Anual IMIN 1997.
- 4.- Calderón A M, López SR, Diliz PH, Escudero FA:
Oclusión de la unión ureteropielica por trombo, como causa de anuria en el paciente Transplantado. Abst. Memorias XXXVI Reunión Anual IMIN 1987
- 5.- Escudero F A, DILIZ PH y Col: Experiencia de 3 años en Transplante Renal. Abst Cirujano General, Vol Oct/Dic pp.160 1987
- 6.- Escudero F A Diliz PH y Col: Transfusiones Sanguíneas y Transplante Renal. Abst Rev Mex Med Int (Memoria XXXV Reunión IMIN) Oct/dic, p 513 ,1986

- 7.- Rodríguez G P, Fernández del CM, Diliz PH, Escudero FA y Col: Ultrasonido y Transplante Renal. Radiology (en Publicación)
- 8.- Diliz P H, Alvarez AL, Zúñiga LV, Escudero FA: Cyclosporina A en transplante Renal de Alto Riesgo Ast Memorias XXXIV Reunión Anual IMIN 1985
- 9.- Fehrman I, Ringden O, Möller E: Blood Transfusions as pretreatment for Kidney Transplantation: Transplant 35(4):339,1983
- 10.- Opelz G, Terasaki PI: Dominant Effect of Transfusions on Kidney Graft Survival Transplant 29: 153, 1980
- 11.- Pegg DE: Organ Preservation. Surg Clin N A 66(3):617,1986
- 12.- Carrel A: The Ultimate result of a double nephrectomy and retransplantation of de Kidney J Exp Med 14: 123, 1911
- 13.- Hume DM, et Al: Experiences with Renal Transplantation in the Human; Report Of Nine Cases J Clin Invest 34: 327, 1955
- 14.- Terasaki PI, Opelz G: Clinical Kidney Transplantation, Cell INmunol 62: 277, 1981
- 15.- Collins GM, Bravo-Shugarmann M: Kidney preservation for transportation, Lancet 2;1219,1969
- 16.- Simmons RL, Kjenstrand CM, Najarian Js: Renal Transplantation in High Risk Patients

Arch of Surg, 130;290,1971

- 17.- Steinmuller DR, : Evaluation an Selection
of Candidates for Renal Transplantation
Urol Clin N A 10 (2);217, 1983
- 18.- Cerill j: Role of Kidney Transplantation
and its Implementation. Transplantation
32;459,1981
- 19.- Keown a, Stiller CR: Kidney Transplantation
Surg Clin of NA 66(3);517,1986
- 20.- Salvatierra O, Vicenti F, Amend WJC, Garo-
voy MR: The role of blood Transfusions In
Renal Transplantation. Urol Clin of NA.
10 (2);243,1983
- 21.- Simpson, E. Regulating the Immune response
nature, 273:89,1978
- 22.- Shutherland Der, Morrow CE, Najarianjs:
Risk Recipient in Renal Transplantation
Transplant Proc 14;19,1982
- 23.- Starzl T, Hakala TR, Rosenthaljt, Iwatsukis
Shawbw: Convalescence and Therapy After
Cadaveric Renal Transplantation Under -
Cyclosporine A and Sterois Surgynecol Obstet,
154:819,1982

- 24.- Aldrete JR, Sterling WA, Hataway BA:
Gastrointestinal and Hepatic complications
affecting Patients with Renal Allografts
Am J Surg 129;115, 1975
- 25.- Paganini EP, Vipt DG: Renal Replacement
Therapy utilizing Hemodialysis and Peritoneal
Dyalysis. Urlo Clin of N A 10 (2);347,1983
- 26.- Weil R, Simmons R, Tallent M, Lillehei R
Kjellstrand C Najarian JS : Prevention of
Urological Complications after Kidney
Transplant Ann Surg 174(1);154, 1977
- 27.- Salvatierra O, Potter K, Cochrum K, Folkert
OB: Improved patient Survival in Renal
Transplantation. Surger 79(2);166,1977
- 28.- Bear R, Sweet J, Cole E : Treatment of Renal
Transplant Patients with Refractory or Recu-
rrent rejection with antirejection Therapy
followd by maintenance therapy with Cyclospo-
rine, Azathioprine and Prednisone. Transp
Proc 18(1);138, 1986
- 29.- Belitsky P, Lawen AS, Cohen AD: Use of Early
Low dose Cyclosporine in Cadaver Kidney
Transplantation. Transp Proc 18(1);138,1986

- 30.- Calne R, et al : Cyclosporine a, Initially as the Only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs:34 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. Lancet 2:1033,1979
- 31.- Morris PJ, French ME, Nunnil MS et Al. A Controlled trial of Cyclosporine in Renal Transplantation with conversion to azathioprine and Prednisone after three months
Transplantation 36(3);273,1983
- 32.- Van beuren LT, : Cyclosporine; Progress, problems and perspectives. Surg Clin N A 66(3);435,1986
- 33.- Opelz F, Mickey MR, Terasaki PI. Blood Transfusions and Kidney transplants; Remaining controversies. Transplant Proc 18(1);136,1981
- 34.- Andersson JM The Biology and Surgery of Tissue Transplantation; Blackwell Scintific Pub 1970
- 35.- Rapapport F "Moral and Ethics od Kidney Transplantation". Human Transplantation PP 130
W B Saunders Co. 1978
- 36.- Calne RY.Renal transplantation
Edward Arnold LTB 1967
- 37.- Starzl TE. Experience in Renal Transplantation
W B Saunders Co. 1983
- 38.- Burke JF. Surgical Physiology
ch 36 W B Saunders Co. 1983

- 39.- Hardy JD. Textbook of Surgery
Ch12. JB Lippincott Co 1983
- 40.- Shwartz SE. Principles of Surgery
Ch 10 McGraw Hill Book Co 1984 4th Ed.
- 41.- Harrison JH, Campbell's Urology
Ch 50 WB Saunders Co 1978
- 42.- Fudenberg BH. Clinical Immunology
Lange Medical Pub 1986
- 43.- Leaverton PE. A Review of Biostatistics
Little Brown and Co. 2^a Ed. 1978
- 44.- Aburto C: Elementos de Bioestadística
FEISA 1979
- 45.- Goth FA: Progress in Hemodialysis
Clin Nephrol 9:144 1978
- 46.- Simmons, Finch, Asher
Manual of Vascular Access,
Organ Donation and Transplantation
Springer - Verlag 1984
- 47.- Collier ST, Calne, Friend PJ:
FK-506 in Experimental Renal
Allografts: Transp Proc 19(5):3975,1987
- 48.- Gagnadoux MF, Guest G, Niavdet P
Triple Therapy Including Cy-A Vs Conventional
Regimen
Transp Proc 19(5):3582,1987

- 49.- Calne R, et al: FK-506, A new Immunosuppresor
Transp Proc 19(6);4400,1987
- 50.- Harrison: Principles of Internal Medicine
pp 1612 Mc Grav Hill Co. 11th Ed 1986